FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1961

THÈSE

N° 1165

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

par

Jean-Louis AMIEL

né le 6 Novembre 1930 à Chalabre (Aude)

Présentée et soutenue publiquement le :

LE TISSU LYMPHOIDE DES RADIO-CHIMERES HEMATOLOGIQUES

Président : M. Jean BERNARD, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

1961

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1961

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

par

Jean-Louis AMIEL

né le 6 Novembre 1930 à Chalabre (Aude)

Présentée et soutenue publiquement le :

LE TISSU LYMPHOIDE DES RADIO-CHIMERES HEMATOLOGIQUES

Président : M. Jean BERNARD, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

1-10-1960

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon **BINET.**
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. . . . . Jean **VERNE.**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
» » (Prof[r] à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Prof[r] à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof[r] à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	N.
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N.
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	N.
Embryologie	GIROUD (A.)
» (Prof[r] à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)

	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
» » (Profr à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
» (Profr à titre personnel)	BRUMPT (L. C.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
» » (Profr à titre personnel)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
» (Profr à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
» (Profr à titre personnel)	BARGETON (D.)
» (» »)	PARROT (J)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
» » (Profr à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LÉGER (L.)
Thérapeutique	CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A).
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)

	MM.
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Ch.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) pr. s. ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. KELLERSHOHN
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	GERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.), m.c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELINE (A), pr. s. ch. HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . M. LENA (J.)

Secrétaires . . . . . Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)

Conservateur en Chef . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma famille

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538122_0003

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Médecin de l'hôpital Saint-Louis

qui nous a encouragé et guidé au long de ce travail. Sa bienveillance à notre égard ne s'est jamais démentie.

A Monsieur le Professeur agrégé G. MATHE

Après nous avoir prodigué son enseignement,
il nous a accordé son amitié.
Dans sa conception et son exécution ce
travail lui doit beaucoup.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

EXTERNAT

1952 Monsieur Le Professeur J. QUENU

1953 Monsieur Le Professeur R. CACHERA in mémoriam

1954 Monsieur Le Docteur A. NETTER

INTERNAT

1955 Monsieur Le Docteur Ph. SERINGE

1957 Monsieur Le Professeur P. MOLLARET

1958 Monsieur Le Professeur F. COSTE

Monsieur Le Professeur J. HAMBURGER

1959 Monsieur Le Professeur Jean BERNARD

1960 Monsieur Le Professeur R. KOURILSKY

Monsieur Le Professeur G. BROUET.

A tous nos Maîtres dans les Hôpitaux

Messieurs les Professeurs agrégés R. BASTIN, J. CROSNIER, F. DELBARRE, G. RICHET

Messieurs les Docteurs J. CAYLA, G. DECROIX, J.L. FUNCK BRENTANO, J. MARCHE, médecins des Hôpitaux.

Messieurs les Docteurs B. ANTOINE, F. CHAVELET, H. CHEVALIER, J. CHRETIEN, H. DUCROT, P. GABRIEL, M. GOULON, S. KOURILSKY, F. LIOT, J. LISSAC, Y. NAJEAN, B. PIGUET, M. RAPIN, J. REGAUD M. SELIGMANN, médecins assistants.

Monsieur J.J. POCIDALO, maître de recherches à l'Institut National d'Hygiène.

Un sujet irradié à une dose létale par l'aplasie des tissus hématopoïétiques, myéloïde et lymphoïde, qu'elle entraîne, peut être protégé après cette irradiation contre cette évolution immédiate vers la mort par une transfusion de cellules hématopoïétiques isogéniques (donneurs génétiquement identiques aux receveurs) ou allogéniques (donneurs de même espèce mais génétiquement différents). Cependant dans un deuxième temps les radiochimères allogéniques présentent un ensemble complexe de manifestations pathologiques que nous avons proposé d'appeler "syndrome secondaire", alors que les radiochimères isogéniques en restent indemnes.

En expérimentation animale, la description de tels syndromes secondaires a donc paru tout d'abord n'être qu'un "à côté" dans la recherche de la solution d'un problème radiobiologique : la protection de sujets subissant une irradiation totale à forte dose. En fait elle ouvrait un nouveau chapitre de pathologie expérimentale, celui de l'étude des chimères hématologiques, matériel privilégié qui a déjà permis d'importants progrès dans nos connaissances en immunologie.

L'importance des problèmes soulevés en clinique humaine par l'éventuelle survenue de syndromes secondaires la met également au premier plan dans l'étude des utilisations des transfusions de moëlle osseuse, pour le traitement de sujets irradiés accidentellement, pour le traitement des leucémiques et peut-être pour la préparation de receveurs à une transplantation d'organes.

Nos études sur les caractères cliniques, cytologiques et histologiques du syndrome secondaire nous ont permis de montrer que la différence fondamentale entre les radiochimères allogéniques mortes en syndrome secondaire et les radiochimères isogéniques ne réside pas dans une différence de qualité de leur restauration myéloïde, qui est assurée dans les deux cas, mais dans une opposition radicale des restaurations lymphoïdes de ces chimères.

Nous nous proposons, après avoir appelé l'historique de nos connaissances sur la restauration hématopoïétique de sujets irradiés, de présenter dans une première partie nos propres études expérimantales sur les restaurations lymphoïde des radiochimères isogéniques et allogéniques et sur la physio pathologie de ces dissemblances.

Nous étudierons ensuite dans une deuxième partie à la lumière des données de cette étude expérimentale la restauration lymphoïde des radiochimères hématopoïétiques étudiées en clinique humaine.

HISTORIQUE

LES RADIOCHIMERES HEMATOPOIETIQUES

Les radiochimères hématopoïétiques qu'elles soient isogéniques ou allogéniques sont le résultat de la protection par des cellules hématopoïétiques étrangères de sujets irradiés.

Il faut donc définir :

1° - les conditions de l'irradiation

2° - les conditions de la protection, de la "restauration", des sujets irradiés.

DOSE D'IRRADIATION

Celle-ci doit se définir par rapport à ses effets sur des sujets témoins non traités. Le meilleur point de repère sera évidemment la dose d'irradiation létale à 100 pour 100 chez les animaux témoins dans les 30 jours qui suivent l'irradiation : D L 100/30.

Cette définition ne suffit cependant pas, il faut préciser que cette dose est létale essentiellement par le syndrome d'aplasie médullaire qu'elle entraîne et où, selon les espèces animales, la thrombopénie, responsable d'hémorragies, ou la granulopénie, cause d'infections diverses, prédomine.

Chez les mammifères cette dose est inférieure à 1 000 r, au-dessus de 1 000 r la mort est généralement liée à des lésions intestinales directes, et elle est plus rapide, la durée de vie n'excédant guère trois jours (116,117). Pour des doses supérieures à 12 000 r la mort est encore plus rapide et dépend de lésions nerveuses directes (36 , 66).

Le temps de latence après lequel apparaît chez les mammifères la mortalité par aplasie médullaire après irradiation est relativement constant et de l'ordre d'une semaine, la date extrême des morts pour une dose 100/100 létale par syndrome médullaire a été fixée au trentième jour, mais cette limite paraît un peu excessive, en fait, au moins chez la souris, pratiquement tous les animaux témoins meurent avant le vingtième jour.

L'aplasie médullaire domine donc l'évolution de sujets soumis à une irradiation totale depuis les doses entraînant 50/100 de morts chez les témoins non traités et jusqu'à des doses excédant légèrement la dose 100/100 létale en moins de trente jours. La mortalité pour des doses seuils, inférieures à la dose létale 50/100 ne fait pour des raisons mal définies et sans doute très diverses selon les espèces.

Nous donnons dans le tableau I les doses en roentgens nécessaires pour atteindre le seuil de mortalité, puis 50/100 et 100/100 de mortalité dans différentes espèces animales et chez l'homme.

PROTECTION CONTRE L'APLASIE MEDULLAIRE

Les essais de protection de sujets irradiés utilisant des greffes de cellules hématopoïétiques, il convient tout d'abord de rappeler la terminologie utilisée pour désigner les différentes sortes de greffe. Cette terminologie a été établie à partir des expériences menées sur les lignées pures de souris, obtenues par croisements répétés frères par soeurs, et qui à la limite constituent des populations d'animaux génétiquement identiques entre eux et homozygotes pour tous les gènes, le nombre des sujets hétérozygotes pour un gène donné diminuant à chaque croisement comme $(0,81)^n$. Elle a été récemment remaniée par GORER (52).

On appelait greffe autologue ou autogreffe, la greffe dont le donneur et le receveur sont le même individu ; on appelait greffe isologue ou isogreffe, la greffe dont le donneur et le receveur sont des individus différents mais appartenant à la même lignée pure donc génétiquement identiques.

TABLEAU I

DOSES LETALES POUR DIVERSES ESPECES ANIMALES

Espèces	Dose en r pour obtenir divers taux de mortalité			Rayonnement utilisé	Références bibliographiques.
	0 %	50 %	100 %		
Cobaye	150	280	500	200 KV	36
		310 à 367	500	200 KV	43
Chien	180	312	555	2 Mev	36
Porc	250	400	525	2 Mev	139
Homme (approximation)	250	400	575	divers	39
		350		divers	35
Souris	200	375	1 000	200 KV	43
	300	500	600	200 KV	118
	400	575	725	200 KV	
Souris LAF	500	754	950	2 Mev	36
Singe	425	450	630	250 KV	18
		525		230 KV	36
	400	600	800	250 KV	42
Rat	350	478	665	200 KV	36
Lapin		790		200 KV	133
		800		250 KV	18
Hamster	540	710	925	200 KV	36
Crapaud "Léopard"..		780		200 KV	133
Grenouille "Rana Temporia"	3000			200 KV	146
Poule		600 à 800		200 KV	64
Tortue		1 500		200 KV	38
Pigeon			2 500	200 KV	122

En clinique humaine, les isogreffes sont les greffes entre jumeaux monozygotes. Le terme actuellement utilisé pour désigner l'ensemble des greffes autologues et isologues est celui d'"isogénique".

On appelait greffe homologue ou homogreffe les greffes entre individus génétiquement dissemblables mais appartenant à la même espèce animale. On appelait greffe semi-homologue la greffe dont le donneur fait partie d'une lignée pure animale A et dont le receveur appartient à la population hybride F_1 issue du croisement de la lignée A et d'une autre lignée pure B. Ces deux types de greffes sont actuellement désignées sous le nom de greffes allogéniques.

On appelait greffe hétérologue la greffe dont le donneur et le receveur n'appartiennent pas à la même espèce animale, par exemple une greffe de rat à souris, le terme actuel est de "greffe hétérospécifique".

La notion de protection contre l'effet aplasiant d'une irradiation totale par greffe de moëlle s'est dégagée et non sans difficultés, à partir de travaux basés sur des conceptions très différentes.

En 1949 JACOBSON et coll. (61,62) ont observé que la protection de la rate, extériorisée dans une boite de plomb, diminue la mortalité de souris soumises à une irradiation X totale.

L'hypothèse de travail assez communément adoptée à la suite deces résultats fut celle de la production par les cellules protégées d'un facteur stimulant la régénération des tissus hématopoïétiques irradiés.

Les expériences de JACOBSON furent reproduites dans de nombreux laboratoires, où l'on s'ingéniait à multiplier les protocoles assurant aux animaux irradiés l'apport de cette hypothètique facteur de régénération. La protection d'un secteur de moëlle osseuse se révéla être au moins aussi efficace que celle de la rate pour assurer la survie d'animaux irradiés. C'est bien la moëlle osseuse qui compte et non les autres tissus protégés, puisque la protection d'une patte désossée est sans effet (51,129).

De même, chez le rat, la mise en parabiose après irradiation à dose létale, avec un partenaire normal, a un effet protecteur (20,47).

Cependant, d'autres équipes cherchaient à reproduire par l'injection de préparations cellulaires ou subcellulaires le phénomène de protection.

Dès 1950, RECKERS, COULTER & WARREN essayèrent des injections de moëlle osseuse chez des chiens irradiés. Ils observaient une restauration leucocytaire et érythrocytaire plus rapide que chez les témoins. Cependant le petit nombre d'animaux en expérience, le faible pourcentage de réduction de la mortalité dans une série de 67 à 43/100) fit quelque peu sous-estimer l'intérêt de leurs travaux, premiers essais de transfusions de moëlle osseuse allogénique.

Ces injections de moëlle osseuse chez les animaux irradiés allèrent en se multipliant, dès 1951 celles-ci étaient essayées sur les Rats (129), les Lapins (55), les Cobayes (72), mais ce n'est que chez les Souris que LORENZ, UPHOFF, REID & SHELTON ont pu démontrer d'une façon statistiquement valable que la transfusion de moëlle osseuse pouvait diminuer la mortalité induite par une irradiation totale (72).

Si les résultats ont pu être plus rapidement interprétables chez la souris la raison en est sans doute que chez cet animal on peut, comme ce fut fait dans ces expériences, pratiquer des transfusions de moëlle isologue.

Dès l'année suivante la même équipe démontrait le pouvoir protecteur de la moëlle allogénique chez la souris (71), et même de la moëlle hétérospécifique en utilisant le cobaye comme donneur et la souris comme receveur. Ces travaux furent dans les années suivantes confirmés et étendus à d'autres espèces. Le tableau II donne la liste des espèces animales pour lesquelles cet effet protecteur de la moëlle allogénique a pu être démontré.

TABLEAU II

PROTECTION CONTRE L'IRRADIATION PAR LA TRANSFUSION DE CELLULES MEDULLAIRES ALLOGENIQUES DANS DIFFERENTES ESPECES ANIMALES

ESPECES	PRINCIPALES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES
Souris	71
Rats	100, 103
Cobayes	4
Lapins	55, 115
Chiens	45, 46, 132
Singes	37
Pigeons	122

Ces résultats remarquablement concordants dans des espèces animales aussi variées prouvaient bien la valeur protectrice de la moëlle allogénique à la dose létale 100/100, ils ne suffisaient pas à éclairer son mécanisme. La transfusion de moëlle peut apporter en effet, outre des cellules vivantes, des facteurs acellulaires.

L'hypothèse de "facteurs humoraux" de protection par stimulation de l'érythropoïèse de l'irradié, hypothèse avancée par JACOBSON et son équipe, parut d'abord s'imposer. La protection par parabiose (20, 47) était citée en sa faveur, et COLE, ELLIS & coll. (25, 27, 28), à la suite d'une série de travaux expérimentaux menés à partir de 1953, pensaient démontrer la possibilité de protection d'animaux irradiés par des préparations acellulaires, ne contenant que des cellules lysées, des noyaux, des nucléoprotéines.

Ils concluaient que le facteur de protection, s'il n'était peut-être pas humoral, était probablement subcellulaire.

Cependant comme s'accumulaient les résultats d'expériences de protection après irradiation totale menées sur un matériel génétiquement défini, les lignées pures de souris, un fait se dégageait ; le nombre de cellules médullaires injectées nécessaires pour assurer une protection pour une dose d'irradiation donnée est en raison inverse de la proximité génétique du donneur et du receveur. De plus la voie d'introduction de ces cellules joue un grand rôle dans la valeur de la protection assurée.

La voie veineuse ou splénique (11) ou cardiaque (32), donc sanguine, est nettement supérieure aux autres voies pour assurer la protection du receveur, la voie péritonéale encore efficace en augmentant le nombre de cellules injectées en cas de protection par de la moëlle isologue, ne l'est plus si l'on utilise de la moëlle homologue.

Le tableau III résume ces résultats expérimentaux.

Cette supériorité des cellules isologues rapprochait la protection contre une irradiation totale des faits déjà établis en matière de greffe, une greffe isogénique étant toujours possible alors que des greffes allogéniques en principe toujours rejettées sont facilitées par une irradiation préalable du receveur (40).

Dès 1954, BARNES & LOUTIT (4) ont donc suggéré l'hypothèse selon laquelle la protection des animaux irradiés, après greffe de moëlle, était due à une "restauration" des organes hématopoïétiques par une véritable greffe des cellules administrées.

Les présomptions, puis les preuves de la réalité de la greffe des cellules hématopoïétiques injectées se sont dès lors rapidement accumulées.

Les présomptions furent la constatation histologique de la survie de l'intégrité des fragments spléniques greffés dans la cavité péritonéale (6), la thermolabilité du facteur de protection, qui se conserve par contre à - 70° (5), la radiosensibilité de ce"principe" "in vitro" (27) et "in vivo" (4), l'absence d'efficacité des cellules hématopoïétiques chez des receveurs préalablement immunisés contre les tissus des donneurs (4), l'impossibilité de reproduire les expériences de protection par les préparations infracellulaires (3, 4, 186).

TABLEAU III

VALEUR RESTAURATRICE DE LA MOELLE selon les relations d'histocompatibilité entre donneurs et receveurs, et selon la voie d'administration. Nombre de cellules nécessaires pour obtenir la survie au trentième jour de près de 100 % des souris irradiées à la D L 100/30.

	MOELLE		
	Isogénique	Allogénique * (résultats variables selon l'histocompatibilité entre les lignées)	Hétérospécifique
Veineuse	10^5 + (11)	10^7 + (11)	10^8 + (11)
Splénique	10^5 + (11)		
Péritonéale	10^7 + (11)	- (11)	- (11)
Cérébrale, testiculaire	- (9)	- (9)	- (9)
Sous-cutanée, musculaire	- (32)		

* Dans le cas d'une restauration d'hybrides F_1 par des cellules médullaires d'une des lignées parentales, le nombre de cellules nécessaires pour protéger 100 % des animaux est le même qu'en cas de restauration isogénique. Dans le cas d'une restauration d'une souris d'une des lignées parentales par des cellules médullaires de leurs hybrides F_1, ce nombre est le même qu'en cas de restauration allogénique (31).

On sait en effet qu'un receveur ne produit pas d'anticorps s'il possède les antigènes du donneur : un hybride F_1 (A B) ne produit donc pas d'anticorps contre un greffon d'une des lignées parentales A ou B à l'inverse, des animaux d'une des lignées parentales, par exemple A, ne possèdant pas les antigènes de l'autre lignée (B dans cet exemple) produisent des anticorps contre un greffon F_1 (A B).

TABLEAU IV

PRINCIPALES PREUVES DE LA GREFFE DE CELLULES HEMATOPIETIQUES HOMOLOGUES DANS DIVERSES ESPECES ANIMALES

		Souris	Rat	Lapin	Chien	Singe	Homme
Erythrocytes	Tracés électrophorétiques des hémoglobines *	108 119 151,152					
	Solubilité des hémoglobines	106,107					
	Antigènes	104,108	68 100 103				86,86
Leucocytes	Granulocytes : appendices nucléaires liés au sexe			110,111 113,114	45,46 112,132	37	80
Toutes cellules	Passages en série **	147					
	Chromosome (T_6) ***	7,49					
	Faculté d'immunisation ****	93					
Tolérance immunitaire ***** après irradiation		74					
Génétique des tumeurs ******		142					

* Différents d'une lignée à l'autre.

** Utilisation de moelle de souris A présumées chimères A B pour restaurer des animaux A : la valeur restauratrice de cette moelle A B (qui peut être estimée par le nombre de cellules nécessaires pour restaurer 100 % des receveurs irradiés) est vingt fois inférieure à celle de la moelle A ;

*** Identification des chromosomes dans les cellules en métaphase : les donneurs sont porteurs d'une anomalie chromosomique liée à une mutation induite par irradiation (chromosome T_6 de forme différente des chromosomes normaux).

**** Les cellules des organes hématopoïétiques d'une souris A restaurée par des cellules B peuvent immuniser un autre animal contre un greffon de tissu B s'ils sont repeuplés par des cellules B (93).

***** Des animaux d'une lignée A, irradiés et restaurés par des cellules hématopoïétiques d'une lignée B tolèrent des greffes de tissu B.

****** Les tumeurs qui surviennent chez les chimères peuvent appartenir à la lignée du donneur.

Des preuves directes de la greffe des cellules médullaires allogéniques ont été apportées dès 1956 presque simultanément par plusieurs équipes, celles de BARNES, FORD, LOUTIT (49), de VOS, VAN BEKKUM &WEYSEN (147), de COLE & NOWELL (99), de CONGDON, MAKINODAN, SMITH & URSO (145), de LINDSLEY (68). La présence dans le sang et les organes hématopoïétiques des receveurs de cellules du donneur est démontrée par différentes méthodes que nous résumons dans le tableau IV.

Il était donc prouvé que la protection par une transfusion de cellules hématopoïétiques isogéniques et allogéniques ou même hétérospécifiques contre une irradiation totale létale en raison de l'aplasie médullaire provoquée nécessite la restauration du système hématopoïétique du receveur par une greffe fonctionnelle des cellules injectées.

Le problème s'est compliqué lorsqu'il a été constaté que le sort des animaux irradiés et restaurés par des cellules allogéniques ou hétérospécifiques divergeait dans un deuxième temps de celui des animaux irradiés à même dose et restaurés par des cellules isogéniques. Les animaux des deux groupes échappent pareillement au syndrome précoce d'aplasie myélopoïétique qui emporte les animaux simplement irradiés dans les deux à trois premières semaines qui suivent l'irradiation, mais, alors que les animaux restaurés par des cellules isogéniques ont des durées de vie peu différentes de celles des animaux témoins, les animaux restaurés par des cellules médullaires allogéniques ou hétérospécifiques sont décimés à partir du vingtième jour (4) en présentant un tableau pathologique complexe que nous avons désigné sous le nom de syndrome secondaire.

Les recherches ont donc porté sur l'analyse des différences dans les conditions de greffes de cellules hématopoïétiques histo-incompatibles et histo-compatibles.

COMPARAISON DES CONDITIONS DE SUCCES DES GREFFES DE CELLULES HEMATOPOIETIQUES COMPATIBLES ET INCOMPATIBLES

Il importe tout d'abord de définir la nature du matériel greffé, qui est complexe en matière de transfusion de cellules hématopoïétiques.

Le tissu myéloïde comporte les érythroblastes, cellules méres des hématies, les granulocytes immatures, cellules méres des polynucléaires, et les mégacaryocytes, cellules mères des plaquettes. Le tissu lymphoïde comporte les lymphocytes matures et immatures. Les deux tissus comportent en commun des cellules réticulaires, des histiocytes et des plasmocytes.

Chez les rongeurs utilisés en expérimentation animale, spécialement chez les souris, la rate n'est pas composée d'un tissu exclusivement lymphoïde et la moëlle d'un tissu exclusivement myéloïde ; les deux organes contiennent les deux types de tissus : la rate essentiellement lymphoïde, renferme et produit de nombreuses cellules myéloïdes et dans la moëlle, on compte jusqu'à 20 % de cellules lymphoïdes.

Chez l'homme même, on sait que la moëlle contient un pourcentage variable de cellules de lignées non myéloïdes.

a - La préparation à la greffe

L'opposition la plus nette entre les greffes de cellules hématopoïétiques compatibles et celles de cellules incompatibles est que les premières peuvent se faire sans conditionnement du receveur alors que les secondes nécessitent une préparation du receveur entraînant la diminution ou l'ablation de ses défenses immunologiques. La greffe de cellules

hématopoïétiques isogéniques ne suscitant aucune réaction immunologique ne se heurte qu'à des problèmes techniques.

Une grande aplasie myélo-lymphoïde aiguë, telle qu'elle est réalisée par une irradiation totale à dose létale n'est donc pas une condition indispensable à une greffe de cellules hématopoïétiques isogéniques.

Il en résulte que de telles greffes histo-compatibles protégent non seulement l'animal rendu aplasique par irradiation, mais aussi l'animal devenu hypoplasique à la suite d'une irradiation à dose inférieure à la DL 100/30 mais supérieure à la dose seuil de mortalité, (1,2,14, 34, 48, 70, 72, 79, 127). Après une irradiation totale à la DL 50/30 une protection efficace est donc obtenue. Une seule injection de moelle osseuse isologue à la fin d'une exposition chronique de cobayes à une dose de 8,8 r par jour pendant cent jours favorise nettement la restauration hématopoïétique et diminue la mortalité tardive (56).

On a longtemps pensé, sur la foi d'expériences menées sur certaines lignées pures de souris, qu'une greffe allogénique n'était possible qu'après une dose 100 % létale, et qu'une transfusion de moelle osseuse allogénique à des souris irradiées à dose sublétale (DL 50/30) pourrait même élever le pourcentage de mortalité (11, 100, 127, 137), cependant certaines greffes de moelle allogénique ont pu réussir chez le rat après une irradiation à dose sublétale (100, 101) et les travaux récents de UPHOFF (141) ont montré que même chez la souris les transfusions de moelle allogénique après irradiation à dose sublétale abaissait en fait le pourcentage de mortalité dans la plupart des combinaisons génétiques étudiées, mais non dans toutes.

Une dose 100 % létale paraît cependant nécessaire pour diminuer les défenses immunitaires du receveur suffisamment pour qu'il accepte une greffe allogénique de façon durable (75).

Il existe donc entre les effets sur l'organisme d'une irradiation

totale à DL 50/30 et ceux d'une irradiation à DL 100/30 et au-dessus, des dissemblances qui conditionnent au moins la durée des succès de greffes hématopoïétiques incompatibles.

Ces dissemblances ne semblent pas liées à une différence d'action sur le système réticulo-endothélial, les doses létales n'inhibent pas davantage la capacité phagocytaire du système réticulo-endothélial que les doses sublétales (128). Par contre les doses létales entraînent chez la souris une hypogamma-globulinémie très importante alors que les doses sublétales n'entraînent qu'une diminution modérée et de courte durée de cette fraction protéique (90). Or il existe une forte corrélation entre cette hypogamma-globulinémie et l'atrophie des organes lymphoïdes (90). L'hypogamma-globulinémie ne semble pas être la raison première du succès de greffes histo-incompatibles puisque les anticorps de greffe actifs dans le rejet de telles greffes (anticorps T pour transplantation des auteurs anglo-saxons) ne semblent pas être sériques (anticorps H pour Humoral des auteurs anglo-saxons) mais plutôt endocellulaires. Conditionnement pour que les greffes histo-incompatibles et hypogamma-globulinémie semblent être deux conséqueuces parallèles d'une insuffisance lymphoïde du receveur irradié.

Ce rôle prééminent de l'insuffisance cellulaire lymphoïde a pu être confirmé par les travaux de COHEN, VOS et VAN BEKKUM (10, 24, 33), qui ont montré que l'injection de cellules lymphatiques ou thymiques isologues contemporaine de celle de cellules médullaires homologues est suffisante pour annuler le pouvoir de restauration de ces dernières. Une telle inhibition peut même être obtenue par la simple injection de sang isologue (30).

Les injections de cellules hématopoïétiques histocompatibles diminuent la mortalité d'animaux soumis à une chimiothérapie aplasiante (131,135). Par contre les transfusions de cellules hématopoïétiques histo-incompatibles sont incapables de protéger des souris soumises à une intoxication par des agents alkylants (130, 135).

Certes, des résultats positifs de greffes de moelle homologues, après conditionnement par fortes doses de myleran, ont été annoncés (91, 102, 153) ; ils ne semblent guère avoir été confirmés.

Cette divergence peut être liée à l'impossibilité d'obtenir par agents chimiothérapiques une insuffisance lymphoïde du receveur suffisante pour permettre une greffe médullaire homologue, à moins d'atteindre des doses telles que l'effet aplasiant se poursuive sur les cellules greffées, la durée de l'effet cytotoxique opposant agents chimiques "radiomimétiques" et irradiation totale isolée.

b - Le type de cellules greffées.

Il existe en ce domaine plus de points communs que de divergences entre les transfusions histocompatibles et histo-incompatibles. La raison en est double :

1 - ces transfusions agissent de même façon sur le syndrome primaire de l'irradiation pár restauration myéloïde,

2 - elles agissent à la même condition : que les cellules injectées soient viables.

En effet, les transfusions de moelle isogéniques et allogéniques assurent la survie immédiate des animaux irradiés à doses létales, les transfusions de cellules lymphoïdes isogéniques seules ne diminuent pas leur mortalité (32, 70) non plus que des cellules lymphoïdes allogéniques seules.

C'est donc bien à la restauration myéloïde et à sa rapidité, non à la restauration lymphoïde, qu'est lié le pouvoir protecteur des transfusions de cellules hématopoïétiques allogéniques ou isogéniques contre la mortalité précoce des animaux irradiés.

Par contre, si les cellules spléniques isogéniques sont efficaces (4, 9, 29) les cellules spléniques allogéniques seules n'empêchent pas une mortalité précoce chez des animaux irradiés etainsi restaurés (6, 9 84). En fait les causes de la mortalité de ces animaux nous paraissent être très différentes de l'aplasie myéloïde des animaux témoins, nous reverrons plus loin ce problème.

Les divers types de préparation des cellules transfusées ont mêmes effets sur les cellules isologues ou homologues, ils empêchent ou non la restauration immédiate des animaux irradiés selon qu'ils affectent ou non la viabilité et le pouvoir de reproduction des cellules traitées. Ainsi la conservation de ces cellules pendant cinq jours dans une solution de Tyrode à 4° (144), pendant plusieurs mois à - 70° (5, 44, 69, 115, 121), la culture temporaire des cellules "in vitro" (15, 94) n'altèrent pas leur pouvoir de restauration ; par contre l'irradiation "in vitro" de ces cellules l'abolit ou le diminue selon la dose utilisée (126, 134).

c - Techniques de greffe.

Nous avons déjà vu que la protection d'un même pourcentage d'animaux irradiés nécessitait plus de cellules allogéniques, que de cellules isogéniques et plus encore de cellules hétérospécifiques (11, 136, 140, 143), le nombre de cellules nécessaires est d'autant plus élevé qu'il existe plus de différences d'histocompatibilité entre le donneur et le receveur. Des expériences utilisent le fer radio actif pour apprécier l'érythropoïèse ont en effet montré que la prolifération des cellules compatibles est plus grande (95). De même, pour les voies d'administration, la voie d'administration la plus favorable, la voie sanguine, est efficace si on utilise les greffes allogéniques.

Un domaine peu étudié a été celui des délais maximum et optimum entre l'irradiation et la transfusion de cellules hématopoïétiques.

Il a cependant une grande importance pour la compréhension de phénomènes où la chronologie des faits joue un rôle capital comme pour la survenue ou la prévention d'un syndrome secondaire. Dans la plupart des expériences l'irradiation est unique et sa durée est courte, elle n'excède pas quelques heures. La protection d'animaux ainsi irradiés suppose que les cellules administrées ont le temps de proliférer avant qu'hémorragies et infections n'emportent l'animal dans le syndrome primaire des irradiés. L'administration de ces cellules ne daurait donc être retardée au delà d'une certaine limite.

Cependant, des transfusions de cellules isologues faites quarante-cinq heures (27), quarante-huit heures (63), trois jours (34), cinq jours même (59) après l'irradiation, restent capables de protéger un pourcentage d'ailleurs décroissant d'animaux irradiés.

Le délai maximum d'efficacité des cellules allogéniques est plus court, la prolifération des cellules injectées étant plus longue à se faire (95). Cependant il semble que le délai optimum pour une greffe homologue ne soit pas comme pour une greffe isologue, le délai le plus court possible, mais soit de l'ordre de vingt-quatre heures (9). VAN BEKKUM, qui a insisté sur ce point, suppose que ce délai est nécessaire pour atteindre l'effondrement maximum des défenses immunitaires (154), c'est-à dire l'aplasie maximum du système lymphoïde du receveur.

On trouvera schématisé sur le tableau V cette comparaison des greffes hématopoïétiques histocompatibles et histo-incompatibles, destinée à définir les particularités du terrain sur lequel, après une protection immédiate contre le syndrome primaire dû à l'irradiation, protection liée à une restauration identique du système myéloïde, va survenir un syndrome secondaire lié à des restaurations différentes du système lymphoïde.

TABLEAU V

	Greffe de cellules hématopoïétiques compatibles	Greffe de cellules hématopoïétiques incompatibles
Protection à D L 100/30	+	+
Protection à D L 50/30	+	±
Protection par cellules médullaires adultes	+	+
Protection par cellules hématopoïétiques fœtales	+	+
Protection par cellules spléniques	+	+
Protection par cellules ganglionnaires	-	-
Dose de cellules médullaires nécessaires par voie veineuse	10^5	10^7
Protection par cellules conservées au froid	+	+
Délai optimum d'administration	immédiat	24 h
Délai maximum	5 jours	< 5 j

CHAPITRE I

ETUDES EXPERIMENTALES

SECTION I

ETUDE HEMATOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE

DE LA RESTAURATION LYMPHOIDE DES RADIO-CHIMERES ISOGENIQUES ET ALLOGENIQUES

TABLEAU VI

EVOLUTION PONDERALE DE CHIMERES ISOGENIQUES & ALLOGENIQUES

Délai après l'irradiation et la restauration	0 j	7 j	14 j	21 j	28 j	35 j	42 j	49 j	56 j
Chimères isogéniques	23 g	21,25 g -1,75 g	22 g -1 g	23 g 0	24 g +1 g	23,75 g +0,75 g	-	-	-
Chimères allogéniques	21,5 g	18,5 g - 3 g	18,5 g - 3 g	19 g -2,5 g	18,8 g -2,7 g	17,3 g -4,2 g	17,5 g - 4 g	16,3 g -5,2 g	15,4 g -6,1 g

ETUDE HEMATOLOGIQUE

Nous avons entrepris, avec L. RODRIGUEZ & G. MATHE une étude systématique de l'évolution hématologique lors du syndrome secondaire après irradiation et restauration par cellules médullaires allogéniques, en comparant cette évolution avec celle des animaux restaurés par de la moelle isogénique.

MATERIEL ET METHODES

Notre étude a porté sur quatorze radiochimères isogéniques et sur neuf radiochimères allogéniques.

Le groupe des chimères isogéniques comportent dix souris (C_{57} Bl/6 x DBA/2) F_1 irradiées en une seule séance à la dose de 750 r et restaurées par 2.10^7 cellules médullaires de donneurs adultes (C_{57} Bl/6 x DBA/2) F_1 et quatre souris (C_{57} Bl/6) irradiées dans les mêmes conditions et restaurées par 2.10^7 cellules médullaires de C_{57} Bl/6.

Les neuf chimères allogéniques sont neuf C_{57} Bl/6 irradiées à la même dose de 750 r et restaurées par 2.10^7 cellules médullaires de donneurs adultes DBA/2.

Les conditions de l'irradiation sont les suivantes : 200 KV, 12 mA, 50 cm de distance, 0,5 Al, 0,5 Cu.

Toutes les souris utilisées comme receveurs ou donneurs de moelle sont des mâles âgés de trois mois environ. La preuve de la greffe de moelle allogénique a été fournie par l'étude de l'électrophorèse de l'hémoglobine sur gel d'amidon selon la méthode proposée en 1958 (324).

Une étude hématologique comprenant la numération des hématies, des réticulocytes, des plaquettes, des polynucléaires et des mononucléaires (pour les leucocytes, on a utilisé la numération différentielle directe (89) est faite sur chacune des radiochimères isogéniques et allogéniques survivantes, chaque semaine après l'irradiation jusqu'à la huitième semaine comprise. Le sang a été prélevé par section de la queue.

Toutes les souris restaurées par de la moelle allogénique ont présenté un syndrome secondaire fatal. Les dates de leurs morts ont été respectivement le trente huitième, le trente neuvième, le quarantième, le cinquante huitième pour deux souris, le cinquante neuvième et le soixante dix huitième jour après l'irradiation et la restauration.

Les valeurs moyennes des divers éléments figurés du sang chez la souris ont été appréciées sur les vingt trois souris utilisées dans cette expérience avant toute irradiation ; elles sont indiquées sur le tableau VII, avec l'intervalle de confiance de ces moyennes à la probabilité de $P = 0,05$. Il a été vérifié qu'il n'y avait pas de différences statistiquement valables pour ces valeursentre le groupe des dix (C_{57} Bl/6 x DBA/2) F_1 et celui des treize C_{57} Bl/6 utilisés.

L'évolution du syndrome hématologique des chimères isogéniques (groupe I) et allogéniques (groupe A) pour chacun des éléments figurés du sang est donnée sur le tableau VIII. Chaque valeur indiquée est la moyenne calculée sur l'ensemble des animaux survivants dans chacun des deux groupes : groupe A et groupe I.

TABLEAU VII

VALEURS MOYENNES DES DIFFERENTS ELEMENTS FIGURES DU SANG CHEZ LA SOURIS

Globules rouges	Réticulocytes	Globules blancs	Polynucléaires	Mononucléaires	Plaquettes
Moyenne = m = 10 300 000 Intervalle de confiance de la moyenne à P 0,05 = i = de 9 700 000 à 10 900 000	m = 4,3 p 100 i = 3,5 à 5,1 p 100	m = 19 650 i = 15 400 à 23 900	m = 4 250 i = 3 300 à 5 200	m = 15 400 i = 12 100 à 18 700	m = 9 200 000 i = 8 400 000 à 10 000 000

TABLEAU VIII

EVOLUTION HEMATOLOGIQUE DE RADIOCHIMERES ...

Délai après l'irradiation et la restauration	Globules rouges		Réticulocytes		Globules blancs	
	Isogénique	Allogénique	Isogénique	Allogénique	Isogénique	Allogénique
0	10 400 000	10 050 000	4,7	3,5	20 700	17 700
7 jours	8 400 000	6 760 000	5	10,2	6 900	4 150
14 jours	9 000 000	8 100 000	7,1	18,2	9 840	10 800
21 jours	7 850 000	8 600 000	4,6	15,4	11 700	13 500
28 jours	8 900 000	9 400 000	4,1	11,5	19 300	13 900
35 jours	9 420 000	7 400 000	4,8	8	20 500	15 500
42 jours	9 800 000	8 350 000	5,4	3,8	13 100	11 650
49 jours	10 160 000	8 100 000	4,0	4,4	14 780	10 840
56 jours	10 440 000	6 700 000	3,1	6	15 110	10 900

TABLEAU VIII (suite)

... ISOGENIQUES ET ALLOGENIQUES CHEZ LA SOURIS

Polynucléaires		Mononucléaires		Pourcentages des mononucléaires		Plaquettes	
Isogénique	Allogénique	Isogénique	Allogénique	Isogénique	Allogénique	Isogénique	Allogénique
4 100	4 500	16 600	13 200	80 %	75 %	900 000	950 000
2 840	2 800	4 060	1 350	59 %	33 %	465 000	220 000
3 770	7 430	6 070	3 370	62 %	31 %	590 000	550 000
3 450	9 700	8 250	3 800	71 %	28 %	675 000	550 000
4 450	10 000	14 850	3 900	77 %	28 %	790 000	600 000
4 400	12 000	16 100	3 100	79 %	20 %	960 000	560 000
2 300	8 500	10 800	3 150	82 %	27 %	1 110 000	785 000
1 960	7 800	12 800	3 040	87 %	28 %	1 015 000	660 000
1 890	8 500	13 330	2 400	88 %	22 %	1 038 000	705 000

La restauration de la lignée rouge paraît un peu moins rapide pour le groupe A que pour le groupe I. Cependant, la différence entre les moyennes au 7ème jour n'est pas statistiquement valable : t = 1,59 pour 21 degrés de liberté ; jusqu'au trente cinquième jour il n'y a pas de différences notables entre les moyennes des deux groupes qui sont à peine inférieures aux moyennes d'avant l'irradiation. Au trente cinquième jour, la différence entre les moyennes des groupes I (9 420 000) et A (7 400 000) est statistiquement significative au seuil de P = 0,05, t = 2,29 pour 21 degrés de liberté. Au cinquante sixième jour, la différence est encore plus nette et significative au seuil de P = 0,01, t = 4;40 pour 13 degrés de liberté.

Dès la première semaine, la moyenne de la réticulocytose est plus élevée dans le groupe A (10,2 %) que dans le groupe I (5 %), la différence des moyennes n'est cependant pas statistiquement significative en raison de la grande dispersion des résultats dans le groupe A (de 36 % à 0 %), t = 1,77 pour 21 degrès de liberté. Au quatorzième jour, la différence entre la moyenne de la réticulocytose dans le groupe A (m = 18,2) et dans le groupe I (m = 7,1) est statistiquement significative au seuil de P = 0,01 (t = 3,00 pour 21 degrés de liberté).

Au trente cinquième jour, jour où la différence des moyennes des taux des globules rouges devient significative, la différence des moyennes des réticulocytoses cesse de l'être : t = 1,68 pour 21 degrés de liberté. Il n'y a plus par la suite de différences statistiquement valables entre les moyennes des réticulocytoses dans les deux groupes.

LEUCOCYTES

Les leucocytes restent inférieurs aux valeurs d'avant l'irradiation. La restauration leucocytaire est qualitativement très différente dans les deux groupes, ce qui rend sans objet la comparaison statistique des valeurs absolues des leucocytes.

Dès le septième jour, les mononucléaires (fig. 1) sont plus élevés dans le groupe I que dans le groupe A ($t = 4,10$ significatif à $P = 0,01$ pour 21 degrés de liberté). Cette différence entre les taux des mononucléaires dans les deux groupes ne fait que s'accentuer aux contrôles suivants ; alors que les valeurs d'avant l'irradiation sont retrouvées dans le groupe I dès le vingt huitième jour, le taux des mononucléaires n'atteint jamais dans le groupe A le tiers de ces mêmes valeurs.

Par contre, dès le quatorzième jour, le taux moyen des polynucléaires est plus élevé dans le groupe A que dans le groupe I (7 430 et 3 770) mais cette différence n'est statistiquement valable qu'au seuil de $P = 0,10$ ($t = 1,80$ pour 21 d. de liberté).

Au vingt et unième jour, la différence est plus nette, statistiquement significative au seuil de $P = 0,01$, $t = 3,26$ pour 21 degrés de liberté. Cette différence se maintient et s'accentue même tout au long de la période d'étude.

La restauration des thrombocytes est un peu plus lente dans le groupe A que dans le groupe I.

Au septième jour, le taux des plaquettes est encore nettement au-dessous du taux normal et la différence entre la moyenne du groupe I (465 000) et celle du groupe A (220 000) est significative au seuil de $P = 0,01$ ($t = 5,21$ pour 21 d. de liberté).

Dès le quatorzième jour, cette différence s'annule, mais il reste dans les deux groupes une thrombopénie modérée.

Au vingt/huitième jour, il apparaît entre le taux moyen des plaquettes dans le groupe I, qui a pratiquement retrouvé une valeur normale au seuil de $P = 0,05$ et celui du groupe A une différence statistiquement valable, $t = 2,37$ pour 21 d. de liberté.

Cette différence s'accentue dans les semaines suivantes ; alors que la thrombocytose dans le groupe I est à des chiffres normaux, il persiste dans le groupe A une thrombopénie modérée.

D I S C U S S I O N

L'étude de l'évolution dans le temps du syndrome hématologique des mêmes chimères isogéniques ou allogéniques nous permet d'apporter quelques corrections et quelques précisions à la description par DE VRIES et VOS (148) du syndrome hématologique des radiochimères allogéniques chez la souris.

La restauration érythropoïétique des chimères allogéniques est jusqu'au trente cinquième jour aussi bonne que celle des chimères isologues mais la réticulocytose du groupe A, plus élevée que celle du groupe I et que la valeur de contrôle, montrel'existence d'une destruction érythrocytaire périphérique accélérée, ce qui confirme chez la Souris les travaux de PORTER sur le Lapin. Cependant, dès le trente cinquième jour, le taux des érythrocytes dans le groupe A tombe au-dessous de celui du groupe I, et, au même moment, la réticulocytose du groupe A retombe et ne dépasse plus de façon statistiquement significative les valeurs de contrôle. Cette évolution secondaire vers l'anémie dans le groupe A qui coïncide avec une chute de la réticulocytose témoigne de la formation retardée, dans les délais de survenue du syndrome secondaire clinique, c'est-à-dire du trentième jour, d'une insuffisance médullaire relative.

Cette insuffisance relative et retardée du greffon érythropoïétique allogénique ne semble pas avoir été signalée. Son interprétation est difficile ; on pourrait certes penser à un réveil de l'activité immunologique de l'hôte contre son greffon homologue, mais il est aussi possible que soient simplement en cause les carences multiples subies par les animaux en syndrome secondaire, qui présentent des troubles digestifs graves, anorexie totale, diarrhées fréquentes, et qui, au cinquante sixième jour après l'irradiation, ont perdu en moyenne 29 % de leur poids initial moyen (tableau VI).

La perte de poids la plus importante étant de 10 g chez une souris qui avait ainsi perdu 44 % de son poids initial cinquante six jours après l'irradiation et la greffe allogénique.

La restauration leucocytaire, quantitativement comparable dans les deux groupes de chimères, est qualitativement très différente. Alors que le taux des mononucléaires est revenu à la normale (77 %) dans le groupe I dès le vingt huitième jour, on retrouve dans le groupe A le symptôme hématologique le plus frappant des animaux des animaux en syndrome secondaire, une importante lymphopénie qu'il faut rapprocher de l'atrophie et de l'aplasie lymphoïde, caractère histologique essentiel du syndrome secondaire. Parallèlement à cette lymphopénie, il existe dans le groupe A une polynucléose, nette en valeur absolue et encore plus frappante en valeur relative. Alors que la restauration leucocytaire dans le groupe I se fait donc de façon "harmonieuse", en respectant les proportions normales pour la souris des polynucléaires et des mononucléaires, cette restauration dans le groupe A est très "déséquilibrée"; ce déséquilibre, qui est caractéristique dès le vingt et unième jour, se maintient pendant toute l'évolution ultérieure du syndrome secondaire sans s'aggraver notablement ni s'amender et constitue un élément du syndrome d'aplasie lymphoïde.

La restauration thrombocytaire est un peu retardée dans le groupe A par rapport à celle du groupe I, au quatorzième jour cependant la thrombopénie du groupe A n'est pas plus accentuée que celle du groupe I, mais alors que la restauration se poursuit dans le groupe I et se complète pour atteindre les valeurs de contrôle dès le trente cinquième jour (960 000), dans le groupe A cette restauration n'est pas complète, il persiste tout au long de l'évolution une thrombopénie d'ailleurs modérée et nous n'avons, contrairement aux résultats de DE VRIES & VOS, jamais constaté une véritable hyperthrombocytose chez les souris du groupe A. Cette thrombopénie persistante dans le groupe A pourrait relever, comme l'insuffisance érythropoïétique relative retrouvée à la même période, de carences liées aux troubles digestifs du syndrome secondaire.

En résumé, les caractéristiques hématologiques du syndrome secondaire de radiochimères allogéniques chez la souris nous paraissent comporter :

a - une anémie avec insuffisance médullaire relative succédant à partir du trentième jour à une compensation par une érythropoïèse accélérée d'une destruction globulaire périphérique accrue, probablement par hémolyse ;

b - une polynucléose et surtout une importante lymphopénie ;

c - une thrombocytopénie modérée.

L'élément hématologique fondamental des radiochimères allogéniques est donc une lymphopénie importante en valeurs absolues et encore plus en valeurs relatives.

ETUDES HISTOLOGIQUES

De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude histologique du syndrome secondaire observé après irradiation à dose létale et restauration par des cellules médullaires allogéniques.

Nous avons apporté en son temps notre description histologique de ce syndrome (83) et les éléments que nous en distinguions ont depuis été largement confirmés : l'accord est fait sur la description des lésions. Leur explication et leur interprétation sont cependant des problèmes qui méritent encore d'être posés comme nous le verrons dans la deuxième partie de ce chapitre consacré à l'étude expérimentale de la restauration lymphoïde des radio-chimères hématologiques.

Nous nous bornerons donc à rappeler les caractères histologiques des organes lymphoïdes tels que nous les avons observés après une irradiation à dose létale et une restauration par cellules médullaires isogéniques et allogéniques. Ces éléments sont les mêmes quelque soit le système génétique allogénique utilisé : souris AK_R, receveurs et souris C_3H ou C_{57} Bl/6 donneurs, souris C_{57} Bl/6 receveurs, et souris DBA/2 donneurs. Notre description initiale rapportait des expériences menées sur des souris AKR non encore leucémiques (troisième mois) irradiées et restaurées par des cellules médullaires homologues C_3H ou C_{57} Bl/6.

Cette étude est menée sur des radiochimères isogéniques sacrifiées systématiquement à partir du cinquième jour après l'irradiation et sur des radiochimères allogéniques mortes spontanément dans un tableau de syndrome secondaire. Elle présente donc l'aspect terminal des lésions histologiques lymphoïde du syndrome secondaire. Nous verrons dans la deuxième partie comment nous avons essayé d'approcher la nature des aspects lésionnels plus précoces.

RADIO CHIMERES ISOGENIQUES

Ce groupe comporte 8 animaux qui ont reçu après une irradiation de 850 r, 10^7 cellules médullaires de donneurs isologues F_1 (C_{57} Bl/6 x DBA/2); ces souris ont été sacrifiées soit à la fin de la première semaine, soit à la fin de la troisième semaine après l'irradiation.

Les cellules de moelle osseuse sont prélevées dans les fémurs, les humérus et les radius de souris de trois mois, du même sexe. Les cellules lymphoïdes dans les ganglions cervicaux, axillaires et mésentériques des mêmes donneurs selon la technique suivante : les ganglions sont recueillis et coupés au ciseau dans du liquide de Tyrode, les cellules ainsi libérées sont débarassées des fragments tissulaires non dissociés par filtration successives sur grillage métallique puis sur coton ; elles sont centrifugées pendant dix minutes (700 tours/ mn à 4° C) ; le surnageant est rejeté et le culot est repris dans du Tyrode, afin d'obtenir la concentration cellulaire désirée.

Les conditions de l'irradiation (autres que les doses) sont les suivantes : 200 kV, 12 mA, 50 cm de distance, 0,5 Al, 0,5 Cu.

LA RATE

On assiste à une prolifération cellulaire rapide dans la rate (nette dès le cinquième jour, importante vers le vingtième jour), et marquées par deux caractères :

a - elle est mixte, lymphoïde et myéloïde ;

b - elle restaure rapidement la structure splénique, rendant apparente la pulpe blanche dans laquelle prolifèrent principalement les cellules lymphoïdes tandis que les éléments myéloïdes se multiplient dans la pulpe rouge.

LES GANGLIONS

La restauration lymphoïde est encore plus rapide, totale dès le septième jour. Elle se caractérise par la réapparition de la structure normale des nodules lymphoïdes.

LA MOELLE

La restauration médullaire est toujours complète dès le septième jour.

RADIO CHIMERES ALLOGENIQUES

LA RATE

La rate est atrophiée (fig. 2) ; son examen histologique montre l'absence de toute pulpe blanche autour des vaisseaux, les cordons de la pulpe rouge sont pratiquement réduits aux cellules réticulo-endothéliales fixes, aux fibroblastes, fibrocytes et faisceaux collagènes. On peut parfois noter la présence de cellules pyroninophiles (fig. 3).

Malgré l'atrophie de l'organe les sinus peuvent être congestionnés, assez rarement un excès de pigment ferrique est noté. Parfois l'aplasie splénique n'est pas aussi totale, l'aspect est seulement celui d'une hypoplasie, et l'on peut noter à côté de quelques cellules lymphoïdes de petits foyers myéloïdes. Chez les animaux morts tardivement à l'aplasie splénique totale, qui est alors de règle, s'ajoute fréquemment un autre signe : la nécrose.

Il s'agit le plus souvent d'une nécrose fibrinoïde (fig. 4) qui siège électivement dans la pulpe blanche et occupe souvent sur les coupes toute la surface d'un ou de plusieurs follicules lymphoïdes, pouvant respecter les artérioles que l'on peut voir intactes traversant la zone pathologique. Parfois la nécrose tissulaire est totale en larges plages détruisant l'organe en partie ou totalement, la nécrose peut enfin être cellulaire.

LES GANGLIONS

L'aspect des ganglions est très comparable à celui de la rate : atrophiés macroscopiquement, ils sont le siège d'une aplasie lymphoïde totale de leur corticale avec disparition de la structure nodulaire. Dans la médullaire les sinusoïdes sont souvent dilatés, les cordons renferment quelques cellules pyrominophiles.

Parfois, mais plus rarement que dans la rate, des foyers myéloprolifératifs sont retrouvés, ils siègent dans la médulla. Chez les animaux morts tardivement on note encore des foyers de nécrose fibrinoïde.

Le thymus occupe une place assez particulière dans le cadre des organes lymphoïdes, son aspect est celui d'une grande aplasie, le plus souvent sans nécroses, et cet aspect ne change guère que la survie de l'animal après l'irradiation soit longue ou non.

LA MOELLE OSSEUSE

Dans la grande majorité des cas la moelle osseuse paraît parfaitement restaurée, sa richesse cellulaire est normale, toutes les lignées myéloïdes y paraissent représentées en proportions normales. On observe dans de très rares cas chez des souris mortes pourtant à distance (plus de quarante jours après) de l'irradiation et de la restauration un aspect hypo ou aplasique de la moelle osseuse, cet aspect s'accompagne de nécroses et

est facile à distinguer de l'aspect désertique de la moelle osseuse d'animaux irradiés et non restaurés morts des suites immédiates de l'aplasie post-irradiation.

C O N C L U S I O N

La différence essentielle entre les radiochimères hématopoïétiques isogéniques et allogéniques réside donc bien en la restauration lymphoïde complète des premières et apparemment quasi nulle des secondes.

Le simple examen des caractères hématologiques (lymphopénie), cytologiques et histologiques (aplasie lymphoïde) du syndrome secondaire suffit à montrer que ce syndrome cachectisant doit trouver son explication dans les phénomènes biologiques qui se passent au niveau du tissu lymphoïde des animaux irradiés et restaurés par des cellules hématopoïétiques incompatibles. C'est à l'analyse de ces phénomènes qu'ont été consacrées les expériences que nous allons rapporter dans la deuxième section de ce chapitre, destinés à expliquer cette différence apparente entre la quasi identité des restaurations myéloïdes isogéniques et allogéniques et l'opposition tranchée des restaurations lymphoïdes selon la compatibilité ou l'incompatibilité des cellules hématopoïétiques utilisées.

SECTION II

ETUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE

Nos expériences ont visé à préciser le rôle des cellules lymphoïdes immunologiquement compétentes du greffon dans la physiopathologie du syndrome secondaire,

1 - en essayant de dissocier les divers éléments : irradiation, réaction du greffon contre son hôte, réaction de l'hôte contre le greffon qui peuvent s'intriquer dans la physiopathologie du syndrome secondaire,

2 - en cherchant à résoudre la contradiction apparente entre nos connaissances physiopathologiques du syndrome secondaire qui fait jouer un rôle essentiel aux cellules lymphoïdes du receveur et du greffon et nos constatations histologiques qui sont celles d'une grande aplasie du tissu lymphoïde des animaux morts en syndrome secondaire.

Nous avons dans un premier temps voulu vérifier le rôle des cellules lymphoïdes du greffon dans l'étiologie du syndrome secondaire. Dans ce but nous avons utilisé deux protocoles expérimentaux choisis aussi différents que possible afin que leur seul point commun puisse être la greffe de cellules lymphoïdes allogéniques immunologiquement compétentes.

Nous en rapporterons brièvement les résultats.

Dans une première expérience quatorze souris hybrides F_1 (C_{57}Bl/2) sont irradiées à la dose de 850 r et restaurées par 2.10^7 cellules spléniques de souris C_{57} Bl/6. Dans les chimères semi-homologues ainsi constituées la seule réaction immunologique génétiquement possible étant celle du greffon contre l'hôte, l'existence de syndromes secondaires prouverait l'importance de cette réaction. Si dans cette réaction ce sont les seules cellules lymphoïdes du receveur qui comptent, le syndrome secondaire sera plus sévère et d'apparition plus rapide qu'après greffe de cellules médullaires allogéniques, puisque les cellules lymphoïdes (même chez la souris où la moelle aussi est lymphoïde) sont plus nombreuses dans la rate que dans la moelle.

Les résultats observés confirment ces deux propositions puisque toutes ces chimères semi-allogéniques sont mortes d'un syndrome secondaire évoluant en sept à quinze jours (83), alors que chez les radiochimères allogéniques vraies, AKR restaurées par C_{57} Bl/6 ayant subi une même irradiation, les syndromes secondaires n'apparaissent généralement pas avant le vingtième jour.

Dans une deuxième expérience nous nous sommes adressés pour créer une affection immunologique à la technique de la mise en parabiose. Notre technique de parabiose comporte, outre la suture des revêtements cutanés de l'épaule à la cuisse, l'ouverture et la réunion des sacs péritonéaux. Nous avons pu vérifier par injection intraveineuse de colorants la réalité de l'établissement de circulation croisée et de son maintien.

Nous avons ainsi mis en parabiose vingt quatre souris F_1 (C_{57} Bl/6 x DBA/2) et vingt quatre souris C_{57} Bl/6 mâles à l'âge de trois mois. Sur ces vingt quatre parabioses, dix-sept survécurent aux huit premiers jours après l'intervention, la cause la plus fréquente des décès précoces étant l'infection. Dans les dix-sept parabioses survivantes aux huit premiers jours, treize partenaires moururent entre le trente troisième et le quatre vingt dix-septième jour. Dans dix cas sur treize, ce fut la souris F_1 (C_{57} Bl/6 x DBA/2) qui mourut, c'est-à-dire celle qui pouvait susciter une réaction immunologique de son partenaire.

En général, l'examen histologique des deux souris en parabiose ne décelait paradoxalement aucun signe d'une immunisation chez la souris C_{57} Bl/6 alors que la rate et les ganglions de l'hybride F_1 étaient fréquemment le siège d'une hypertrophie de cellules pyroninophiles de type plasmocytaire.

On doit donc supposer que la mort de l'hybride F_1 était due à l'action de cellules immunologiquement compétentes de sa partenaire C_{57} Bl/6 greffées chez elle en raison de l'établissement d'une circulation croisée. Il reste d'ailleurs que dans quatre parabioses la survie a excédé cent jours (et a atteint deux cent trente jours dans un cas) alors que s'était établie et maintenue tout au long de leur évolution la même circulation croisée que dans les parabioses où la souris F_1 hybride a rapidement succombé.

Le rôle des cellules immunologiquement compétentes du greffon allogénique dans la pathogénie du syndrome secondaire est donc bien établi, puisqu'à elle seule cette greffe peut suffire à entraîner des syndromes du type syndrome secondaire chroniques ou aigus.

Afin de pouvoir mener une étude quantitative du rôle des cellules lymphoïdes du greffon et surtout une étude évolutive des lésions histologiques entraînées par leur action, nous avons eu recours à des radiochimères semi-homologues, hybrides F_1 (C_{57} Bl/6 x DBA/2) irradiées et res-

taurées par un mélange de cellules médullaires et de cellules ganglionnaires de donneurs C_{57} Bl/6, le greffon médullaire assurant la restauration myéloïde, il est dès lors possible de faire varier à volonté, et la dose d'irradiation, et la dose de cellules ganglionnaires semi-homologues injectées (256).

MATERIEL ET METHODES

Notre étude porte sur des souris F_1 (C_{57} Bl/6 x DBA/2) irradiées, auxquelles on a injecté, par voie veineuse, 10^7 cellules médullaires et des cellules ganglionnaires de la lignée parentale C_{57} Bl/6. Elles ont été réparties en plusieurs groupes (tableau IX) selon la dose d'irradiation (250 r, 500 r, 750 r, 850r) et selon le nombre de cellules ganglionnaires injectées (10^7 et 2,5 x 10^7).

L'étude histologique a porté sur les animaux morts spontanément, d'où la disparité du nombre de souris examinées dans chaque groupe, qui dépend de la diversité du taux de mortalité liée essentiellement aux différences dans la dose d'irradiation (tableau IX).

Trois groupes de témoins permettent de préciser les parts respectives des cellules ganglionnaires et de l'irradiation à l'origine de la mortalité et des lésions.

Le premier groupe comporte dix-sept souris F_1 (C_{57} Bl/6 x DBA/2) non irradiées, qui ont reçu seulement des cellules ganglionnaires C_{57} Bl/6 en nombre élevé (1,2 x 10^7 par voie intraveineuse et 2,5 x 10^7 par voie intrapéritonéale), ce nombre étant nécessaire pour obtenir une certaine mortalité (sept morts : la plus précoce le vingtième jour ; la plus tardive le trois cent trentième jour ; médiane, trente deuxième jour).

Le deuxième groupe de témoins comporte trente animaux F_1, ne recevant, après irradiation à dose variable, que 10^7 cellules médullaires C_{57} Bl/6 et dont la mortalité est indiquée sur le tableau XII.

Nous avons pu leur ajouter six souris d'une autre expérience, irradiées à la dose de 850 r, ayant reçu 10^7 cellules médullaires C_{57} Bl/6 et mortes spontanément dans les sept premiers jours.

Le troisième groupe de témoins comporte dix-neuf animaux, qui ont reçu une irradiation de 850 r, 10^7 cellules médullaires (huit animaux) ou 10^7 cellules médullaires et 2,5 x 10^7 cellules ganglionnaires (onze animaux) de donneurs isologues F_1 (C_{57} Bl/6 x DBA/2). Les souris de ce troisième groupe ont été systématiquement sacrifiées, soit à la fin de la première semaine, soit à la fin de la troisième semaine après l'irradiation.

Ajoutons un groupe d'animaux qui ont reçu, après une irradiation de 750 r, 10^7 cellules médullaires et 10^7 cellules ganglionnaires de souris C_{57} Bl/6 immunisées contre DBA/2.

TABLEAU IX

Nombre de cellules ganglionnaires	10^7			$2,5 \times 10^7$		
Dose de l'irradiation	Nombre d'animaux en expériences	Nombre de morts	Médiane et extrèmes des dates de mort	Nombre d'animaux en expérience	Nombre de morts	Médiane et extrèmes des dates de mort
250 r	7	3	38 j (27 j - 40 j)	5	5	40 j (14 j - 161 j)
500 r	6	6	16 j (9 j - 26 j)	7	7	22 j (5 j - 25 j)
750 r	5	5	25 j (2 j - 58 j)	8	7	14 j (10 j - 48 j)
850 r	11	11	8 j (4 j - 22 j)	11	11	5 j (3 j - 8 j)

TABLEAU X

MORTALITE DES SOURIS F_1 (C_{57} B1/6 x DBA/2) IRRADIEES

ET AYANT RECU 10^7 CELLULES MEDULLAIRES C_{57} B1/6

DOSE d'irradiation	ANIMAUX en expérience	MORTALITE avant le 7è jour	MORTALITE du 7è au 30è jour	MORTALITE après le 30è jour
250 r	6	0	0	1
500 r	7	1	0	0
750 r	8	0	2	0
850 r	9	4	0	4

RESULTATS

La mortalité des animaux irradiés ayant reçu des cellules médullaires et ganglionnaires C_{57} Bl/6 dépend de divers facteurs. Toutes les souris (ou presque) irradiées avec de fortes doses (850 r, 750 r, 500 r) meurent rapidement ; dans le groupe d'animaux irradiés à la dose de 250 r, le pourcentage de la mortalité dépend du nombre de cellules ganglionnaires : elle est plus élevée chez les souris ayant reçu $2,5 \times 10^7$ cellules lymphoïdes que chez celles à qui l'on en a injecté 10^7. La mortalité est, comme on l'a dit plus haut, très faible chez les animaux non irradiés ; elle n'est observée que si le nombre de cellules lymphoïdes est considérable, et assez tardivement.

L'aspect clinique des animaux avant la mort est variable ; apathie, perte de poids, poils hérissés, parfois diarrhée. Nous n'avons observé aucun cas de dermatose.

A l'autopsie, la rate, le thymus, les ganglions sont généralement diminués de volume par rapport à la normale. Nous n'avons pas décelé macroscopiquement des foyers infectieux.

L'examen histologique ne nous a pratiquement révélé de lésions que dans les organes hématopoïétiques et le foie.

a - Les rates prélevées chez les animaux morts dans les sept premiers jours sont macroscopiquement moins atrophiées que celles des témoins identiquement irradiées et n'ayant reçu que des cellules médullaires. Les observations microscopiques sont résumées sur la figure 5.

A l'examen histologique des rates de souris ayant reçu 850 r et 10^7 cellules médullaires C_{57} Bl/6, on observe généralement une aplasie cellulaire totale.

Les rates de souris ayant reçu, outre des cellules médullaires,

des cellules ganglionnaires C_{57} Bl/6, donnent, au contraire, dans douze cas sur quatorze, l'aspect, dès l'examen au faible grossissement (fig.6), d'une prolifération intense (huit cas) ou légère (quatre cas). Cette prolifération est diffuse, située dans la pulpe rouge, dans la pulpe blanche uniformisant ou tendant à uniformiser la structure de l'organe où l'on distingue difficilement les follicules lymphoïdes, non pas à cause de leur aplasie mais à cause de la prolifération cellulaire égale dans les deux pulpes (fig. 6).

Cette prolifération semble lymphoïde : il n'y a que très peu (ou pas) de mégacaryocytes, comme on le voit au grossissement microscopique moyen (fig. 7), que peu de cellules des lignées érythroblastique et granulocytaire, autant qu'on puisse l'affirmer, même au fort grossissement. Elle ne semble pas concerner les cellules réticulo-endothéliales fixes. Elle porte essentiellement sur "les cellules lymphoïdes mobiles", si l'on entend par ce terme, non pas seulement les lymphocytes stricto sensu, mais les diverses cellules habituellement rencontrées dans le tissu lymphoïde et souvent difficiles à différencier les unes des autres (lymphocytes, histiocytes, plasmocytes et leurs cellules immatures et souches - fig.7). Le nombre des plasmocytes (fig.7) et cellules leur ressemblant est notablement plus élevé que dans un tissu lymphoïde normal et plus que chez les souris n'ayant reçu que des cellules médullaires seules ; le nombre de cellules jeunes est augmenté également ; et les mitoses fréquentes confirment l'activité de la prolifération cellulaire.

Cette hyperplasie diffère de celle observée chez les souris F_1 (C_{57} Bl/6 x DBA/2), identiquement irradiées et restaurées soit par des cellules médullaires et des cellules lymphoïdes, soit par des cellules médullaires seules isologues F_1 (C_{57} Bl/6 x DBA/2) dont nous avons vu qu'elles restaurent la structure splénique normale différenciant nettement pulpe blanche et pulpe rouge sans que l'addition de cellules ganglionnaires influe qualitativement ou quantitativement sur cette restauration.

L'aspect histologique des rates de souris ayant reçu 10^7 cellules médullaires et 10^7 ou 2,5 x 10^7 cellules ganglionnaires C_{57} Bl/6 et mortes du quatorzième au trentième jour, est différent : ou bien la richesse cellulaire est nettement plus faible que précédemment et l'on peut voir voisiner d'ailleurs ces cellules myéloïdes et quelques cellules lymphoïdes ou bien, et c'est le cas le plus fréquent, on observe une aplasie considérable : organe atrophié, absence de toute pulpe blanche, cordons de la pulpe rouge pratiquement réduits aux cellules réticulo-endothéliales fixes, aux fibroblastes, fibrocytes et faisceaux collagènes (fig. 8) ; malgré l'atrophie de l'organe, les sinus peuvent être congestionnés (fig. 8), un excès de pigments ferriques peut être noté.

Cet aspect ne diffère que légèrement de celui observé chez les animaux identiquement irradiés, n'ayant reçu que des cellules médullaires et morts vers le vingtième jour ; on trouve cependant, dans la rate de ces dernières, des signes d'une régénération myéloïde plus marquée et l'aplasie lymphoïde est généralement moins intense. Il diffère considérablement de celui observé chez les témoins identiquement irradiés et restaurés par des cellules médullaires et lymphoïdes isologues F_1 (C_{57} Bl/6 x DBA/2) : vers le vingtième jour, la prolifération myéloïde et lymphoïde est intense et les follicules de la pulpe blanche nettement restaurés.

Chez les animaux ayant reçu le mélange de cellules de la lignée parentale, morts vers le vingtième jour ou au-delà, au autre symptôme s'ajoute fréquemment à l'aplasie lymphoïde totale : la nécrose. Il peut s'agir d'une nécrose fibrinoïde qui siège électivement dans la pulpe blanche et occupe souvent, sur les coupes, toute la surface d'un ou de plusieurs follicules lymphoïdes pouvant respecter les artérioles que l'on peut avoir intactes traversant la zone pathologique, ce qui explique sans doute l'ingrité cellulaire de la pulpe rouge, soit plus rarement, de nécrose tissulaire totale à topographie moins systématisée, en plages plus vastes,

détruisant l'organe en partie ou totalement soit enfin de nécrose cellulaire (signes divers de souffrance cellulaire - lymphocytes et plasmocytes- suivie de lyse des éléments).

Un tel symptôme, jamais observé chez nos témoins F_1 (C_{57} Bl/6 x DBA/2) irradiés identiquement et restaurés par des cellules médullaires ou des cellules médullaires et ganglionnaires isologues, est assez fréquemment rencontré chez les témoins irradiés et restaurés par de la moelle de la lignée parentale C_{57} Bl/6, mais il l'est généralement plus tardivement l'incubation du syndrome secondaire est, en pareil cas, de vingt à cent jours et plus, et la nécrose n'est guère observée que chez les animaux morts tardivement.

b - L'aspect histologique des ganglions se rapproche de celui observé dans la rate : la prolifération lymphoïde initiale est généralement intense. Elle se caractérise également par son caractère diffus, sans prédominance dans les nodules. L'aspect diffère ainsi de celui des animaux ayant reçu soit un mélange de cellules ganglionnaires et médullaires, soit seulement des cellules médullaires F_1 : en pareil cas, la restauration lymphoïde est plus rapide et se caractérise par la réapparition et la restauration des nodules. En un deuxième temps l'évolution des ganglions des chimères allogéniques se fait aussi vers l'aplasie.

Par contre, nous n'avons pas observé de signes de prolifération lymphoïde précoce nette au niveau du thymus chez les animaux recevant des cellules médullaires ou ganglionnaires de la lignée parentale.

c - La moelle osseuse est, comme on pouvait l'attendre, aplasique chez les animaux F_1 restaurés par des cellules médullaires et ganglionnaires C_{57} Bl/6 et morts avant le septième jour, hypoplasique chez les animaux morts les jours suivants, restaurés plus ou moins chez ceux qui sont morts plus tard.

Elle est parfois très congestive dans les jours qui suivent l'irradiation. Nous n'avons pas observé d'infiltrats lymphoïdes. Dans deux cas d'animaux morts tardivement (après le trentième jour), nous avons constaté des nécroses médullaires et une hypoplasie.

D I S C U S S I O N

Tels sont les aspects histologiques observés chez des hybrides F_1 (C_{57} Bl/6 x DBA/2) irradiés, auxquels on a injecté des cellules ganglionnaires de la lignée parentale C_{57} Bl/6.

a - Les lésions que nous avons décrites peuvent être attribuées à l'action des cellules ganglionnaires elles-mêmes, car on peut éliminer, en particulier, par l'étude de deux de nos groupes de témoins, les deux autres facteurs : l'irradiation et les cellules médullaires.

L'irradiation. D'une part, de tels lésions ne sont pas observées chez les hybrides F_1 identiquement irradiés et restaurés par des cellules F_1 ; d'autre part, le syndrome peut être observé dans le groupe des animaux non irradiés. Il n'en demeure pas moins que l'irradiation et sa dose sont généralement des facteurs favorisants le syndrome, élevant sa fréquence, raccourcissant sa période d'incubation, intensifiant les lésions; il est probable que l'irradiation agit essentiellement par l'aplasie qu'elle provoque, qui déclenche elle-même la production de facteurs stimulants l'hyperplasie compensatrice et qui, dans le cas particulier, stimule la prolifération des cellules administrées ; il est possible que cette prolifération soit également stimulée par un facteur mécanique de "vide" des tissus hématopoïétiques ; nous nous sommes enfin demandé si l'irradiation ne libère pas, chez l'hybride, des antigènes DBA/2 et n'intervient pas ainsi indirectement dans le processus immunitaire que nous discuterons plus loin.

Les cellules médullaires. La plupart des lésions observées peuvent être induites par les seules cellules médullaires C_{57} Bl/6, d'où l'intérêt du groupe de témoins identiquement irradiés et ne recevant que ces cellules. La comparaison des lésions avec celles de ce groupe et avec celles observées au cours d'expériences diverses que nous avons conduites sur la greffe homologue de cellules médullaires, en particulier de souris C_3H ou C_{57} Bl/6 à des AKr (expériences non publiées), permet, dans la présente étude, d'attribuer le syndrome et les lésions précoces aux cellules ganglionnaires, car celui observé après injection des seules cellules médullaires est plus tardif, ne comporte pas certains des aspects histologiques décrits, en particulier la prolifération lymphoïde observée dans la rate et les ganglions du troisième au septième jour chez les F_1 recevant après irradiation des cellules ganglionnaires C_{57} Bl/6.

Récemment, GORER & BOYSE (19 et 53) étudiant l'action de cellules spléniques de la lignée parentale C_{57} Bl à des hybrides F_1 (C_{57} Bl x A) non irradiés, observèrent, dans la rate des receveurs sacrifiés après un délai variable, que la structure folliculaire avait disparue, mais que l'aspect n'était pas aplasique ; le tissu lymphoïde était remplacé par des nappes de cellules décrites comme histiocytaires par ces auteurs.

Nous n'avons pas observé de tels aspects chez les souris F_1 (C_{57} Bl/6 x DBA/2) non irradiées et ayant reçu un nombre élevé de cellules ganglionnaires C_{57} Bl/6, mais alors que GORER & BOYSE ont sacrifié systématiquement les animaux recevant des cellules spléniques à des délais variables après l'injection, nous n'avons pratiqué d'examen histologique dans notre groupe que sur des animaux morts spontanément, la mort la plus précoce se situant au vingtième jour après l'injection de cellules ganglionnaires ; cette différence dans les dates de l'examen histologique est peut-être suffisante pour expliquer la divergence de nos constatations et de celles de GORER & BOYSE (en raison de nos résultats dans le groupe de souris F_1 recevant des cellules ganglionnaires C_{57} Bl/6, dans lequel la prolifération cellulaire splénique n'est plus retrouvée chez les animaux morts après le quatorzième jour).

Si les deux aspects terminaux, l'aplasie des organes lymphoïdes et les nécroses ont été décrits (65, 98, De VRIES comm. pers.), nous n'avons pas trouvé dans la littérature mention de la phase de prolifération dans une expérience semblable à la nôtre. Rappelons, par contre, que SIMONSEN (124) a observé une hypertrophie de la rate avec "prolifération des cellules réticulo-endothéliales" chez des poulets morts après injection, à leur stade enbryonnaire, de cellules spléniques de donneurs adultes homologues.

Notre groupe de témoins recevant seulement des cellules médullaires nous permet également de considérer statistiquement que, si nos animaux ayant reçu les deux types de cellules meurent précocément, et partant pendant la phase d'aplasie médullaire, ils ne meurent pas, tout au moins la plupart d'entre eux, à cause de l'absence de rectauration médullaire, puisque leurs témoins recevant le même nombre de cellules médullaires sans cellules ganglionnaires survivent dans la plupart des cas grâce à la restauration myéloïde. On peut donc attribuer la mort aux cellules ganglionnaires.

b - Si l'irradiation ne peut induire directement ces lésions, comme de plus on ne peut, selon les règles de la génétique, concevoir de réaction du receveur F_1 (C_{57} Bl/6 x DBA/2) contre les cellules C_{57} Bl/6, on est conduit à l'hypothèse d'une réaction immunitaire des cellules ganglionnaires contre les antigènes DBA/2 du receveur, hypothèse défendue par la plupart des expérimentateurs qui étudient le syndrome secondaire après greffe de moelle et de rate homologues ou hétérologues chez les animaux irradiés, ou les syndromes homologues après injections de cellules lymphoïdes de la lignée parentale à des hybrides F_1 peu ou non irradiés (12,26, 31, 65, 83, 84, 98, 120, 125, 138, 140, 143, 148, 149,), ou encore la "maladie des rabougris" induite par injection de cellules lymphoïdes (16, 17, 124) ou médullaires (82) homologues le jour de la naissance.

La présente étude histologique, en montrant la prolifération de

cellules lymphoïdes chez les animaux ayant reçu des cellules ganglionnaires en même temps que des cellules médullaires, alors qu'elle n'est pas décélable si l'on injecte seulement des cellules médullaires, permet d'interpréter cette prolifération comme celle des cellules ganglionnaires injectées et non comme celle des cellules du receveur.

Le syndrome rapidement létal induit par l'injection de cellules ganglionnaires paraît donc lié à leur survie, à leur multiplication, à leur greffe.

c - Cette étude histologique a surtout l'intérêt, après nous avoir montré l'ordre chronologique des lésions (prolifération lymphoïde, hypoplasie puis aplasie lymphoïde, nécroses) de nous faire nous demander comment et pourquoi se réalise cette évolution histo-pathologique.

Que les cellules ganglionnaires C_{57} Bl/6 prolifèrent chez des receveurs F_1 (C_{57} Bl/6 x DBA/2), surtout s'ils sont irradiés, est conforme aux lois de la génétique : les receveurs ne présentent, en principe, aucune réaction contre les cellules parentales ; que celles-ci se divisent sous l'influence de facteurs stimulant l'hyperplasie compensatrice, peut-être aussi de facteurs immunitaires liés à la présence d'antigène DBA/2 qui immunisent les cellules injectées (d'où le nombre relativement élevé de cellules de la lignée plasmocytaire), concorde avec divers faits observés.

Mais que ces cellules contre lesquelles l'hôte ne produit pas d'anticorps, dont il semble stimuler la division, non seulement cessent de proliférer, mais disparaissent (sans d'ailleurs être remplacées par des cellules identiques de l'hôte), pour laisser le tissu lymphoïde aplasié, nous paraît digne d'attention.

Y a-t-il simplement un épuisement des cellules souches ? S'il en était ainsi, les cellules formées survivraient et l'aplasie ne pourrait se constituer aussi rapidement.

Il semble bien y avoir destruction des cellules, et l'on ne peut accuser, comme on pourrait éventuellement le faire en cas de greffe homologue d'une lignée pure à une autre, une production d'anticorps de la part de l'hôte. On en vient alors à envisager les deux possibilités suivantes: les cellules hybrides C_{57} Bl/6 ne sont-elles pas lysées en produisant ou libérant les anticorps contre l'hôte ? Ne sont-elles pas lysées par les antigènes de l'autre ?

Cette dernière conception, d'une action lytique pour les cellules lymphoïdes immunologiquement compétentes de la rencontre avec leur antigène spécifique, peut s'appuyer sur différentes constatations expérimentales. On sait que la destruction des cellules de l'hôte infiltrant une greffe de peau homologue se produit en même temps que celles des cellules du greffon (21). Plus généralement, la réaction immunologique aboutissant à un rejet de greffe homologue est de plus en plus rapprochée de la sensibilité retardée du type sensibilité à la tuberculine ; or on sait qu'en culture de tissu les cellules sensibilisées à la tuberculine sont détruites par le contact avec l'antigène spécifique. Certes, des cellules lymphoïdes sensibilisées par des greffes homologues et cultivées in vitro ne seraient pas affectées du contact avec le même tissu homologue, mais WEAVER a constaté que des cellules lymphoïdes immunisées par une homogreffe mise in vitro au contact de cellules du donneur de cette homogreffe "s'accolent " à elles et qu'il en résulte la destruction non seulement des cellules homologues mais aussi des cellules lymphoïdes immunisées (150), et la possibilité d'une action nocive in vivo des antigènes cellulaires sur du tissu lymphoïde sensibilisé est également suggérée par les observations de GORER & BOYSE (19, 53).

Il ne paraît pas que cette action lytique, s'exerçant spécifiquement sur le tissu lymphoïde immunologiquement compétant, des antigènes tissulaires d'un receveur, par ailleurs incapable de former des anticorps contre son greffon, ait jusqu'ici retenu l'attention dans les tentatives d'analyse du mécanisme du syndrome secondaire.

Les résultats précédents nous éclairent sur l'évolution des cellules lymphoïdes de greffons allogéniques chez des sujets irradiés ; le système génétique utilisé (cellules parentales greffées sur hybrides F_1 irradiées) en favorisant la prolifération initiale de ces cellules ne nous paraît que rendre plus évidente cette évolution en deux temps : prolifération initiale, raréfaction voire disparition secondaire. Cette évolution peut se faire en l'absence même de toute possibilité de réaction immunologique du receveur contre son greffon. Cet épuisement des cellules immunologiquement compétentes peut donc être le résultat de la toxicité de certains types d'antigènes comme les antigènes tissulaires pour les propres cellules lymphoïdes qui s'immunisent contre eux, de la persistance et de la masse du stimulus antigénique auquel sont soumises ces cellules dans ce milieu allogénique.

Ainsi se trouve donc levée la première contradiction que l'on relève par le simple rapprochement des expériences visant à décrire la restauration lymphoïde des radiochimères allogéniques et de celles visant à expliquer le syndrome secondaire de ces chimères ; des premières il ressort que la caractéristique éventuelle de ces chimères est une grande aplasie lymphoïde, des secondes que les cellules lymphoïdes du greffon sont les responsables du syndrome. Si l'on admet cette évolution des cellules lymphoïdes du greffon en deux temps cette opposition se lève : le rôle des cellules lymphoïdes allogéniques est précoce, il s'agit du déclenchement d'un syndrome dont il devient probable qu'il évolue pour son propre compte et selon une physiopathologie contingente et non spécifique où les infections bactériennes, mycosiques, virales, jouent un rôle non exclusif mais important, alors que l'action proprement immunologique des cellules lymphoïdes du greffon allogénique est éteinte, mais non ses conséquences.

Le système génétique utilisé dans les expériences précédentes se prêtait à l'analyse de l'évolution des cellules lymphoïdes du greffon dans la restauration lymphoïde du receveur, nous avons cherché à préciser l'évolution de celles du receveur, dont il nous paraissait avoir été trop rapidement admis que l'irradiation totale suffit à les détruire de façon

durable, car cette opinion ne se base que sur le seul argument du non rejet de la greffe hématopoïétique allogénique.

Pour ce faire nous avons étudié les taux sériques d'anticorps contre Salmonella Typhi R_2 de radiochimères semi-homologues (hybrides F_1 (C_{57} x DBA/2) ayant reçu de la moelle d'une lignée parentale, C_{57} Bl/6), immunisées contre cet antigène avant l'irradiation, et recevant ou non une injection de rappel trente jours après celle-ci. Des souris normales et des radiochimères isogéniques, (soit F_1 (C_{57} Bl/6 x DBA/2), soit C_{57} Bl/6) ont été également étudiées.

MATERIEL ET METHODES

Quatre vingt neuf souris hybrides (C_{57} Bl/6 x DBA/2) F_1 et vingt huit souris C_{57} Bl/6 ont été immunisées contre Salmonella Typhi R_2 à la concentration de 2.10^8 par mm^3 en suspension formolée* par quatre injections faites par voie veineuse ** de respectivement 0,1 ; 0,2 ; 0,3 ; 0,4 cm^3 de la suspension, séparées les unes des autres par quatre jours d'intervalle. La mesure du taux des agglutinines est faite huit jours après la dernière injection.

Les animaux ont été répartis en dix groupes.

---

* Nous remercions le Docteur Le MINOR de l'Institut Pasteur qui a bien voulu nous fournir ces suspensions.

** La voie veineuse nous a paru, contrairement aux résultats de MAKNODAN et GENGOZIAN, entraîner une meilleure immunisation que la voie intrapéritonéale.

1 - Trente souris F_1 (C_{57} Bl/6 x DBA/2) ont subi une irradiation à la dose de 750 r dans les conditions suivantes : 200 KV, distance 50 cm filtres 0,5 Cu et 0,5 Al, immédiatement après la première mesure des anticorps. Elles ont reçu le lendemain de l'irradiation 2.10^7 cellules de moelle de donneurs adultes de la lignée C_{57} Bl/6.

a - Seize souris constituant le premier groupe ont reçu trente jours après l'administration de la moelle une nouvelle injection par voie veineuse de 0,5 cm^3 de la suspension. Huit jours après on a mesuré à nouveau le taux des anticorps sériques.

b - Quatorze souris constituant le deuxième groupe n'ont pas reçu d'injection de rappel de l'antigène. La deuxième mesure du taux d'anticorps est faite, comme pour le premier groupe, trente huit jours après l'irradiation.

2 - Deux groupes de souris hybrides F_1 (C_{57} Bl/6 x DBA/2) et deux groupes de souris C_{57} Bl/6 ont subi la même irradiation que les précédentes mais celle-ci a été suivie de la transfusion de 2.10^7 cellules médullaires isologues. Vingt hybrides F_1 et neuf C_{57} Bl/6 ont reçu l'injection de rappel de l'antigène trente jours après l'irrádiation, quatorze hybrides F_1 et dix C_{57} Bl/6 ne l'ont pas reçue. La deuxième mesure du taux des anticorps est faite trente huit jours après l'irradiation.

3 - Deux groupes de souris F_1 (C_{57} Bl/6 x DBA/2) et deux groupes de C_{57} Bl/6 ont servi de témoins non irradiés et non traités par des cellules médullaires. Dix hybrides F_1 et cinq C_{57} Bl/6 ont reçu au trentième jour l'injection de rappel de l'antigène, quinze hybrides F_1 et quatre C_{57} Bl/6 ne l'ont pas reçue. La deuxième mesure du taux des anticorps est faite comme dans les groupes précédents trente huit jours après la première.

RESULTATS ET DISCUSSIONS

Les résultats sont résumés sur les tableaux XI et XII.

Les témoins non irradiés et n'ayant pas reçu d'injection de rappel au trentième jour après le premier dosage des agglutinines présentent des anticorps décelables dans leur sérum, dont le taux (moyenne = 1/418 pour les hybrides F_1) est le plus souvent diminué par rapport à celui de la première mesure (moyenne = 1/1 821 pour les hybrides F_1). Les animaux dont le traitement ne diffère des précédents que par l'injection de rappel trente jours après le premier dosage présentent une ascension du taux des agglutinines (de 1/850 à 1/2 100 pour les hybrides F_1).

Les souris hybrides F_1 ou C_{57} Bl/6 irradiées et restaurées par de la moelle isogénique présentent au trente huitième jour après l'irradiation des anticorps dans leur sérum dont le taux est le plus souvent légèrement plus bas qu'avant l'irradiation, et ceci qu'elles aient subi ou non une injection de rappel.

TABLEAU XI

	Moyennes et intervalles de confiance de la moyenne des titres d'anticorps au seuil de P = 0,05	
	Premier dosage (8 jours après une 4è injection d'antigène et avant l'irradiation).	Deuxième dosage (38 jours après le 1er dosage et l'irradiation et 8 jours après l'injection de rappel)
Témoins F1 non irradiés ne recevant pas une injection de rappel de l'antigène	1 821 1 177 ——— 2 465	418 180 ——— 656
Souris F1 irradiées (750r) restaurées par de la moelle F1 isologue ne recevant pas une injection de rappel de l'antigène	1 107 807 ——— 1 407	607 318 ——— 896
Souris F1 irradiées (750 r) restaurées par de la moelle C57 Bl/6 semi-homologues ne recevant pas une injection de rappel de l'antigène	2 089 1 441 ——— 2 737	4 0 ——— 103
Témoins F1 non irradiés recevant une injection de rappel de l'antigène	850 592 ——— 1 108	2 100 1 594 ——— 2 606
Souris F1 irradiées (750 r) restaurées par de la moelle F1 isologue recevant une injection de rappel de l'antigène	1 120 850 ——— 1 390	560 324 ——— 796
Souris F1 irradiées (750 r) restaurées par de la moelle C57 Bl/6 semi-homologue recevant une injection de rappel de l'antigène	937 707 ——— 1 167	15 0 ——— 41

TABLEAU XII

	Moyennes et intervalles de confiance de la moyenne des titres d'anticorps au seuil de P = 0,05	
	Premier dosage (8 jours après une 1ère injection de l'antigène et avant l'irradiation)	Deuxième dosage (38 jours après le 1er dosage et l'irradiation et 8 jours après l'injection de rappel)
Témoins C57 Bl/6 irradiés ne recevant pas d'injection de rappel de l'antigène	350 216 ——— 784	1 100 0 ——— 2 253
Souris C57 Bl/6 irradiées restaurées par de la moelle C57 Bl/6 isologue et ne recevant pas une injection de rappel de l'antigène	950 620 ——— 1 280	1 400 995 ——— 1 805
Témoins C57 Bl/6 non irradiés, recevant une injection de rappel de l'antigène	700 267 ——— 713	3 000 3 000
Souris C57 Bl/6 irradiées et restaurées par de la moelle C57 Bl/6 isologue, recevant une injection de rappel de l'antigène	770 428 ——— 1 062	1 750 1 050 ——— 2 450

Ce résultat est en accord avec les observations de GARVER SANTOS et COLE (50), qui ont étudié la réponse immunologique à une réinjection de globules rouges de mouton ou d'homme chez des souris irradiées et restaurées par de la moelle isologue ou par de la moelle de rat ; avec celles de Hollingsworth (58) étudiant la survie de globules de rats chez des radiochimères isogéniques de souris ; et avec celles de MAKINODAN, GENGOZIAN et CONGDON (78) étudiant la production d'hémagglutinines antiglobules de rats chez des radiochimères isogéniques de souris.

Par contre, les souris hybrides F_1 irradiées et restaurées par de la moelle de la lignée parentale C_{57} Bl/6 ne présentent pratiquement plus d'anticorps dans leur sérum qu'elles aient ou non subi une injection de rappel de l'antigène. Dans chacun de ces deux groupes de seize et quatorze souris, un seul animal restait faiblement positif au trente huitième jour.

Ces constatations rappellent celles de HOLLINGSWORTH (57), de GENGOZIAN et MAKINODAN (77), de GARVER, SANTOS et COLE (50) faites chez des radiochimères hétérospécifiques. Rappelons cependant que HOLLINGSWORTH, utilisant son test de disparition chez la souris d'érythrocytes de rats marqués au chrome radio actif, conclut à la persistance d'une pré-immunisation chez treize radiochimères allogéniques de souris sur vingt huit étudiées (57).

La défaillance immunitaire que nous mettons en évidence chez des chimères allogéniques résultant d'une transfusion de moelle osseuse semi-homologue après irradiation à la D L 100/30 n'est pas due à une radio - lésion du tissu lymphoïde. On sait en effet, que l'irradiation n'affecte pratiquement pas lá réponse immunitaire à une réinjection d'antigène chez des animaux antérieurement immunisés contre celui-ci (41, 123) et nos résultats chez les chimères isogéniques après irradiation à dose létale viennent confirmer cette notion d'abord établie pour les irradiations à doses sublétales. L'irradiation déprime la réponse primaire à un antigène (50, 76), non la réponse secondaire.

Il existe donc une différence entre l'aplasie lymphoïde des animaux seulement irradiés et celle des chimères homologues. Dans le premier cas est atteinte la faculté de produire des anticorps contre un antigène administré pour la première fois après l'irradiation (peu de temps après celle-ci d'ailleurs) (58) mais la "mémoire immunologique" chez un animal immunisé antérieurement à l'irradiation n'est pas notablement affectée, pas plus qu'elle ne l'est chez des chimères isologues. On peut donc penser que l'irradiation, si elle place en incapacité fonctionnelle les cellules qui par leur lignée et peut-être leur stade de maturation (plamoblastes?) ont pour rôle de recevoir l'information antigénique après la première administration d'une substance étrangère à l'organisme, n'affecte pas de façon notable les cellules qui, peut-être de la même lignée mais à un stade plus avancé de leur maturité (plasmocytes ?), conservent la mémoire de l'information antigénique. Chez les chimères isologues, il y a tout lieu de penser que ces cellules persistent, puisque trente huit jours après l'irradiation et la transfusion de moelle, on trouve encore des anticorps dans le sérum, et le taux de ceux-ci s'élève chez la plupart des animaux après injection de rappel.

Or, diverses observations morphologiques (85) avaient déjà suggéré que les plasmocytes sont des radio-sensibilité beaucoup plus faible que les diverses cellules souches présentes dans les tissus hématopoïétiques.

Au contraire, l'absence d'anticorps dans le sérum des chimères homologues, et surtout l'absence de réponse à une réinjection de l'antigène suggère que les cellules porteuses de la mémoire de l'information antigénique sont détruites tout au moins fonctionnellement. Cette lésion ne peut être attribuée qu'aux réactions immunitaires de l'hôte contre les antigènes du receveur, surtout dans le cas particulier de notre expérience, les receveurs étant des hybrides F_1 et les cellules hématopoïétiques administrées d'une/des lignées parentales.

L'aplasie du tissu lymphoïde chez les radiochimères allogéniques n'est donc pas le seul résultat des effets de l'irradiation, le fait étant

d'autant plus net dans notre expérience que la dose d'irradiation a été volontairement choisie à la limite inférieure de la dose létale. Cette action immunologique du greffon est seule capable d'entraîner la perte de la "mémoire immunologique" du receveur.

Cette notion peut amener à comprendre la tolérance des radiochimères allogéniques envers leur greffon hématopoïétique comme le résultat de cette destruction continue du tissu lymphoïde du receveur par son greffon. L'établissement du greffon allogénique serait le résultat de l'aplasie due à l'irradiation, le maintien de ce greffon dépendrait de son action immunologique contre son hôte.

Une telle action immunologique n'existe évidemment pas dans les radiochimères isogéniques et la présence d'anticorps contre un antigène administré à distance de la restauration isologue montre que la restauration du tissu lymphoïde est en fait en partie au moins autologue.

La perte de la mémoire immunologique chez les radiochimères allogéniques explique enfin leur fragilité extrême à l'égard des infections. Cette défaillance immunitaire singulière rend en effet, de tels animaux susceptibles à l'infection par les micro-organismes contre lesquels ils étaient immunisés avant l'irradiation, ceux de l'environnement et peut-être aussi ceux du tractus intestinal. Elle éclaire donc un trait essentiel de l'évolution tardive du syndrome secondaire, où les infections peuvent être au premier plan du tableau clinique.

L'immunisation de greffe se traduit

1 - par une sensibilité retardée de type tuberculinique assurée par des cellules lymphoïdes sensibilisées que l'on considère, sans argument décisif, comme porteuses d'anticorps endocellulaires;

2 - par l'apparition d'anticorps sériques de divers types. Ces anticorps sont chez la souris des gamma-globulines dont la durée de vie

est courte (½ durée de vie quarante huit heures environ).

Nous avons donc cherché dans l'évolution de la gamma-globulinémie de radiochimères allogéniques et isogéniques l'expression des interactions immunologiques des cellules lymphoïdes survivantes du receveur et des cellules lymphoïdes du greffon.

MATERIEL ET METHODES

Trois cent quarante neuf souris de la lignée pure C_{57} Br âgées de trois mois ont été soumises à une irrédiation X totale à la dose de 750 r, D L 100/30 de cette lignée. Les conditions de l'irradiation sont les suivantes : 200 KV, 50 cm de distance, filtres : 0,5 Al et 0,5 Cu.

Elles ont reçu par voie veineuse, le lendemain de l'irradiation 10^7 cellules médullaires (groupe A, cent six animaux) ou un mélange de 10^7 cellules médullaires et de 10^7 cellules ganglionnaires (groupe B, soixante dix neuf animaux) de donneurs adultes isologues, ou 10^7 cellules médullaires (groupe C, cent vingt neuf animaux) ou un mélange de 10^7 cellules médullaires et de 10^7 cellules ganglionnaires (groupe D, trente cinq animaux) de donneurs adultes homologues de la lignée DBA/2 ; donneurs et receveurs étant, dans tous les groupes, du même sexe.

Les souris des groupes A et C furent réparties en six groupes dont les animaux furent saignés respectivement les dixième, vingtième, trentième, quarantième, cinquantième et soixantième jour après l'irradiation.

Les animaux du groupe B furent répartis en trois sous groupes et furent saignés respectivement, selon ceux-ci, les dixième, vingtième, trentième jour.

Enfin le groupe C comporte un sous-groupe de moins que le groupe B car l'on sait que les animaux irradiés à la D L 100/30 et restaurés par un mélange de cellules médullaires et lymphoïdes meurent en règle de syndrome secondaire avant le trentième jour.

On a encore étudié trois groupes de témoins : des animaux non irradiés, des animaux irradiés, non restaurés et prélevés au dixième jour, des animaux non irradiés et prélevés au trentième jour, c'est-à-dire à l'âge de quatre mois.

Dans divers sous-groupes d'ailleurs (groupe D, vingtième jour, groupe C, soixantième jour) un certain pourcentage des animaux étaient morts spontanément avant la date prévue du prélèvement de sang. Ceci peut représenter une cause d'erreur les survivants ne représentant plus un "échantillon pris au hasard" d'un ensemble parent homogène.

Trente souris F_1 (C_{57} Bl/6 x DBA/2) ont été irradiées dans les mêmes conditions et ont reçu 10^7 cellules médullaires de donneurs de la lignée C_{57} Bl/6. Vingt ont été saignées au dixième jour après l'irradiation, dix au vingtième jour. Trente souris C_{57} Bl/6 ont été également irradiées à la dose de 750 r et restaurées par 10^7 cellules médullaires de F_1 (C_{57} Bl/6 x DBA/2). Vingt ont été saignées au dixième jour, dix au vingtième jour après l'irradiation. Le sang a été prélevé dans le sinus caverneux selon la méthode de PETTIT (105). Le dosage des protides totaux du plasma a été effectué par une méthode basée sur une spectrophotométrie dans l'ultra-violet. Le taux des gamma-globulines a été estimé par électrophorèse sur papier selon la méthode de GRASSMANN et coll. (54).

RESULTATS ET DISCUSSION

Les résultats observés sont résumés sur le tableau XIII.

Les gamma-globulinémies des souris C_{57} Br témoins de trois mois et de quatre mois ne diffèrent pas de façon statistiquement valable. Dans ce groupe de témoins homogènes, la moyenne des taux de gamma-globulines est de 5,2 g pour 1000 avec un intervalle de confiance de la moyenne comprise entre 3,8 g et 6,6 g au seuil de probabilité P = 0,05.

Nous avons pour chaque sous-groupe calculé la moyenne et l'intervalle de confiance de la moyenne au seuil de probabilité P = 0,05 et nous avons comparé les moyennes des sous-groupes analogues en utilisant le test de STUDENT et FISCHER, qui indique pour quels sous-groupes et à quel seuil de probabilité les différences entre les moyennes qont statistiquement significatives. Il ressort de cette étude les faits suivants :

TABLEAU XIII

	Témoins irradiés non restaurés	Restauration par moelle et ganglions isologues	Restauration par moelle isologue	Restauration par moelle homologue	Restauration par moelle et ganglions homologues
10ème jour	m = 0,8 i = 0 ...1,7	m = 0,9 g/l i = 0,7 ... 1,1	m = 1,7 g i = 0,4 ...3,0	m = 5,3 g i = 4,7 ...5,9	m = 2,1 g i = 1,2 ... 3
		t = 2,10 d = 17 NS pour P = 0,05	t = 5,71 d = 21 S pour P = 0,01	t = 5,61 d = 23 S pour P = 0,01	
20ème jour	-	m = 1,9 i = 0,7 ... 3,1	m = 1,5 i = 0,7 ...2,3	m = 5,5 i = 4,4 ...6,6	m = 1,2 i = 0,5 ... 1,9
		t = 0,49 d = 31 NS pour P = 0,05	t = 6,15 d = 25 S pour P = 0,01	t = 5,12 d = 13 S pour P = 0,01	
30ème jour	-	m = 5,6 i = 4,8 ...6,4	m = 3,2 i = 2,1 ... 4,3	m = 5,1 i = 4,1 ... 6,2	-
		t = 4,14 d = 24 S pour P = 0,01	t = 2,71 d = 22 S pour P = 0,05		

40ème jour	-	-	m = 3,8 i = 2,7 ... 4,9	m = 4,0 i = 3,4 ... 4,6 t = 0,34 d = 29 NS pour P = 0,05	-
50ème jour	-	-	m = 4,1 i = 3,5 ... 7,9	m = 4,8 i = 4,2 ... 5,4 t = 1,49 d = 26 NS pour P = 0,05	-
60ème jour	-	-	m = 7,0 i = 6,4 ... 7,6	m = 2,9 i = 2,3 ... 3,5 t = 11,39 d = 10 S pour P = 0,01	-

m = moyenne

i = intervalle de confiance de la moyenne au seuil de probabilité P = 0,05

t = t de STUDENT-FISCHER pour la comparaison ou statistiques des moyennes

d = nombre de dégrés de liberté

S = significatif

NS= non significatif

P = seuil de probabilité.

1° - Il existe, au dixième jour après l'irradiation, une nette différence entre les taux des gamma-globulines des animaux restaurés, par de la moelle isologue (moyenne : 1,7 ‰) et ceux des animaux qui ont reçu de la moelle homologue, ces derniers ayant un taux statistiquement plus élevé que les premiers (moyenne : 5,3 g/1 000 : t = 5,71 pour 21 d, significatif à P 1 p 1 000.

Au 60ème jour, par contre, la différence s'inverse. Tandis que la gamma-globulinémie des animaux restaurés par de la moelle isologue s'élève (moyenne : 7), celle des souris traitées par la moelle homologue s'abaisse notablement (moyenne : 2,9). Cette différence est nette, t = 11,39 pour 10 d, significatif pour P 1 p. 100.

2° - Au dixième jour après l'irradiation, les animaux restaurés par un mélange de cellules médullaires et de cellules ganglionnaires homologues ont des taux de gamma-globulines supérieurs à ceux qui reçurent un semblable mélange de cellules isologues : moyennes : 2,1 et 0,9 ; t = 3,16 pour 19 d, significatif à P 1 %.

Au vingtième jour, la différence s'inverse mais elle est faible : moyenne : 1,2 et 1,9 ; t = 0,71 pour 19 d, non significatif à P = 5 %.

La comparaison des animaux restaurés par des cellules isologues et de ceux traités par des cellules homologues fait donc ressortir un fait important : le taux des gamma-globulines remonte beaucoup plus rapidement chez les chimères homologues que chez les chimères isologues. Mais tandis que l'ascension de la gamma-globulinémie chez ces dernières, lente au départ, se poursuit régulièrement, pour atteindre des taux normaux, celle des chimères homologues fait place secondairement à une chute nette.

3° - La comparaison des animaux restaurés par la moelle seule et de ceux traités par un mélange de cellules médullaires et ganglionnaires permet de faire deux observations.

a - La gamma-globulinémie se relève plus rapidement chez les chimères isologues qui ont reçu des cellules ganglionnaires en plus des cellules médullaires que chez celles à qui l'on n'a administré que de la moelle ; la différence est nette au trentième jour (moyenne : 5,6 et 3,2 ; t = 4,14 pour 24 d, significatif à P 1 %) ; elle n'apparaît pas aux dixièmes (moyennes 0,9 et 1,7 ; t = 2,10 non significatif à P 5% ni aux vingtièmes (moyennes 1,9 et 1,5 ; t = 0,49 pour 31 d, non significatif à P = 5 %).

b - La gamma-globulinémie tombe plus vite chez les chimères homologues ayant reçu un mélange de cellules médullaires et de cellules ganglionnaires que chez les animaux traités seulement par de la moelle. Dès le dixième jour, la différence est nette, les moyennes sont de 2,1 et de 5,3 (t = 5,61 pour 23 d, significatif à P 1 %), elle est aussi marquée au vingtième jour.

Au total, on peut donc conclure que la gamma-globulinémie, effondrée par l'irradiation à la D L 100/30 comme cela a été précédemment montré (90) et comme le confirment les résultats observés chez notre groupe de témoins, ne se relève que lentement, n'atteignant la normale qu'au cinquantième jour chez les animaux restaurés par la moelle isologue. Elle se relève plus rapidement, atteignant la normale au trentième jour chez ceux qui reçoivent en même temps que la moelle, des cellules lymphoïdes isologues. Ce résultat n'est pas pour surprendre étant donné que la sécrétion des gamma-globulines est attribuée aux cellules lymphoïdes. Celles-ci n'existent qu'en petit nombre dans la moelle osseuse et nos résultats montrent donc que la correction de l'hypogamma-globulinémie bénéficie de l'administration d'un plus grand nombre de cellules.

Les résultats enregistrés chez les chimères homologues sont d'interprétation plus complexe. L'hypogamma globulinémie terminale va de pair avec l'aplasie du tissu lymphoïde dont témoignent, comme nous l'avons vu, l'aspect histologique et la lymphopénie sanguine.

Les infections diverses et parfois multiples sont souvent la cause de la mort des animaux ou patients atteints de ce syndrome. Cette susceptibilité aux infections est typiquement celle des malades atteints d'agamma globulinémie acquise ou congénitale. On peut donc raisonnablement admettre que c'est en raison d'un processus comparable à celui de l'agamma globulinémie que le syndrome sécondaire se complique d'infections fréquentes et sévères.

Si l'hypogamma globulinémie terminale s'explique donc aisément, le fait que le taux des gamma globulines soit initialement supérieur chez les chimères homologues au taux de cette fraction protidique chez les chimères isologues est d'interprétation plus délicate. Cette observation indique qu'il existe une sécrétion liée à la condition immunologique de la greffe homologue. On peut à priori penser qu'elle peut être due soit à une réaction de l'hôte contre le greffon, soit à une réaction du greffon contre l'hôte, soit à ces deux réactions additionnées.

Pour résoudre ce problème, nous avons comparé dans la même période (dixième et vingtième jour après l'irradiation) la gamma globulinémie de souris F_1 (C_{57} Bl/6 x DBA/2) restaurées par de la moelle de souris C_{57} Bl/6 et celle de souris C_{57} Bl/6 restaurées par de la moelle de souris F_1 (C_{57} Bl/6 x DBA/2). Dans le premier système génétique, la seule immunisation possible est celle de greffon contre son hôte, dans le second, c'est celle de l'hôte contre son greffon.

Les résultats sont donnés sur le tableau XIV.

La gamma globulinémie est plus élevée chez les C_{57} Bl/6. Il faut souligner que les taux de gamma globulines dans le groupe des C_{57} Bl/6

TABLEAU XIV

	F_1 (C_{57} Bl/6 x DBA/2) restaurées par de la moelle de C_{57} Bl/6	C_{57} Bl/6 restaurées par de la moelle de F_1 (C_{57} Bl/6 x DBA/2
10ème jour	m = 2,2 i = 1,7 ... 2,7	m = 3,1 i = 2,2 ... 4,0
	t = 2,72 d = 38 S pour P < 0,01	
20ème jour	m = 1,6 i = 1,1 ... 2,1	m = 3,6 i = 2,9 ... 4,3
	t = 5,12 d = 18 S pour P < 0,01	

restaurées par de la moelle d'hybrides F_1 (C_{57} Bl/6 x DBA/2) sont intermédiaires entre ceux des chimères homologues et ceux des chimères isologues, aux mêmes périodes, ce qui est cohérent avec le fait que le stimulus antigénique est théoriquement deux fois plus faible dans ce système qu'après restauration homologue.

Ces résultats nous amènent donc à penser que l'élévation précoce de la gamma globulinémie chez les chimères homologues est le fait d'une réaction du receveur contre son greffon.

Cette conclusion pourrait sembler contredire la conception généralement admise de la pathologie du syndrome secondaire des chimères allogéniques, selon laquelle ce syndrome est dû à l'immunisation du greffon contre son hôte. Cette contradiction n'est probablement qu'apparente : les antigènes du receveur étant toujours en large excès, il est en effet probable que les anticorps secrétés par le tissu lymphoïde du greffon sont rapidement consommés ; la gamma globulinémie basse des hybrides F_1 (C_{57} Bl/6 x DBA/2) restaurées par de la moelle C_{57} Bl/6 ne signifie donc nullement que le greffon C_{57} Bl/6 ne s'est pas immunisé contre les antigènes DBA/2 du receveur. POPP & SMITH (309) étudiant les protéines tissulaires et sériques de radiochimères hétérologues (souris restaurées par la moelle de rats) ont d'ailleurs trouvé des protéines de "type rat" dans les cellules spléniques de ces chimères, alors que les globulines sériques semblaient être du "type souris".

Nos résultats doivent par contre être rapprochés de la perte de la mémoire immunologique de radiochimères allogéniques immunisées contre un antigène bactérien avant l'irradiation et de sa conservation chez des radiochimères isogéniques rapportés ci-dessus.

L'ensemble de ces constatations nous paraît montrer que, contrairement à ce qui était admis jusqu'ici, l'irradiation totale à dose létale n'est pas suffisante pour détruire de façon durable le tissu lymphoïde du receveur, si l'action des rayons n'est pas complétée et entretenue par

l'action immunologique propre du greffon allogénique. La baisse retardée du taux des gamma globulines chez nos chimères homologues où ces gamma globulines doivent être secrétées par le receveur, s'explique dans cette conception par l'action des cellules immunologiquement compétentes du greffon contre celles de son hôte.

Cette destruction est plus rapide chez les radiochimères recevant, outre des cellules médullaires, des cellules ganglionnaires homologues ; la chute secondaire de la gamma globulinémie de telles chimères est donc plus rapide que chez les chimères allogéniques qui ne reçoivent que des cellules médullaires homologues.

De l'ensemble de ces expériences nous pouvons donc déduire plusieurs points :

1 - le déclenchement du syndrome secondaire est bien lié à la restauration du tissu lymphoïde du receveur par des cellules immunologiquement compétentes du greffon.

2 - La rapidité de survenue et la gravité du syndrome secondaire dépendent de deux facteurs : la dose d'irradiation, le nombre de cellules immunologiquement compétentes allogéniques injectées.

3 - L'action de ces cellules immunologiquement compétentes allogéniques est précoce, à la phase terminale du syndrome secondaire les lésions tissulaires entraînées : nécroses diverses, aplasie des cryptes intestinales, évoluent pour leur propre compte et des éléments aspécifiques peuvent entraîner la mort, en particulier les infections diverses liées à la grande aplasie lymphoïde des chimères allogéniques arrivées à ce stade de leur évolution, qui est l'aboutissement ultime de la restauration du tissu lymphoïde des radiochimères allogéniques.

4 - Cette aplasie lymphoïde terminale suppose :

a - la disparition des cellules lymphoïdes du receveur,

b - la disparition des cellules lymphoïdes du greffon.

La disparition des cellules lymphoïdes du receveur ne peut être simplement liée à la seule irradiation, l'absence de restauration lymphoïde autologue est due à l'action immunologique du greffon allogénique. L'action des cellules lymphoïdes du greffon, s'il déclenche le syndrome secondaire, paraît cependant nécessaire à la survie du greffon myéloïde allogénique qui serait la victime d'une restauration lymphoïde autologue.

La disparition des cellules lymphoïdes du greffon n'est pas le seul fait de l'action immunologique des cellulas lymphoïdes du receveur irradié, elle a lieu même en son absence et elle ne peut donc s'expliquer que par l'épuisement des cellules immunologiquement compétentes greffées chez un receveur allogénique, épuisement qui peut être lié à une action lytique sur la cellule porteuse d'un endo-anticorps de greffe de la rencontre avec une cellule allogénique, si l'on raisonne par analogie avec l'action de la tuberculine sur les cellules lymphoïdes sensibilisées.

Nous avons essayé de schématiser ces notions dans le tableau XV. Quelques points paraissent donc éclaircis : l'aplasie lymphoïde est liée à l'action de l'irradiation et aux interactions immunologiques du receveur et du greffon allogéniques. Les cellules lymphoïdes du greffon sont responsables des lésions cutanées et intestinales. Les infections sont favorisées par ces différents facteurs mais essentiellement par l'aplasie lymphoïde et la perte de "mémoire immunologique" du receveur. Le point le plus obscur reste le mécanisme de la cachéxie impressionnante des chimères allogéniques qui nécéssitera des études de leur métabolisme, cette étude étant impossible chez la souris.

Le nombre et la complexité des facteurs intervenus dans la pathogénie de l'affection que présentent ces chimères, le rôle des infections aspécifiques expliquent la diversité des délais de survenue et d'évolution, des symptômes et de leur gravité. Il est donc difficile d'admettre le terme de maladie homologue proposé par les auteurs anglo-saxons, ce qui supposerait que l'ensemble des symptômes cliniques et biologiques observés s'explique par la seule action des cellules immunologiquement compétentes du greffon, le terme de syndrome secondaire, plus modeste et plus vague, mais qui a l'avantage de ne préjuger en rien de ce mécanisme exact de l'affection nous paraît devoir être retenu.

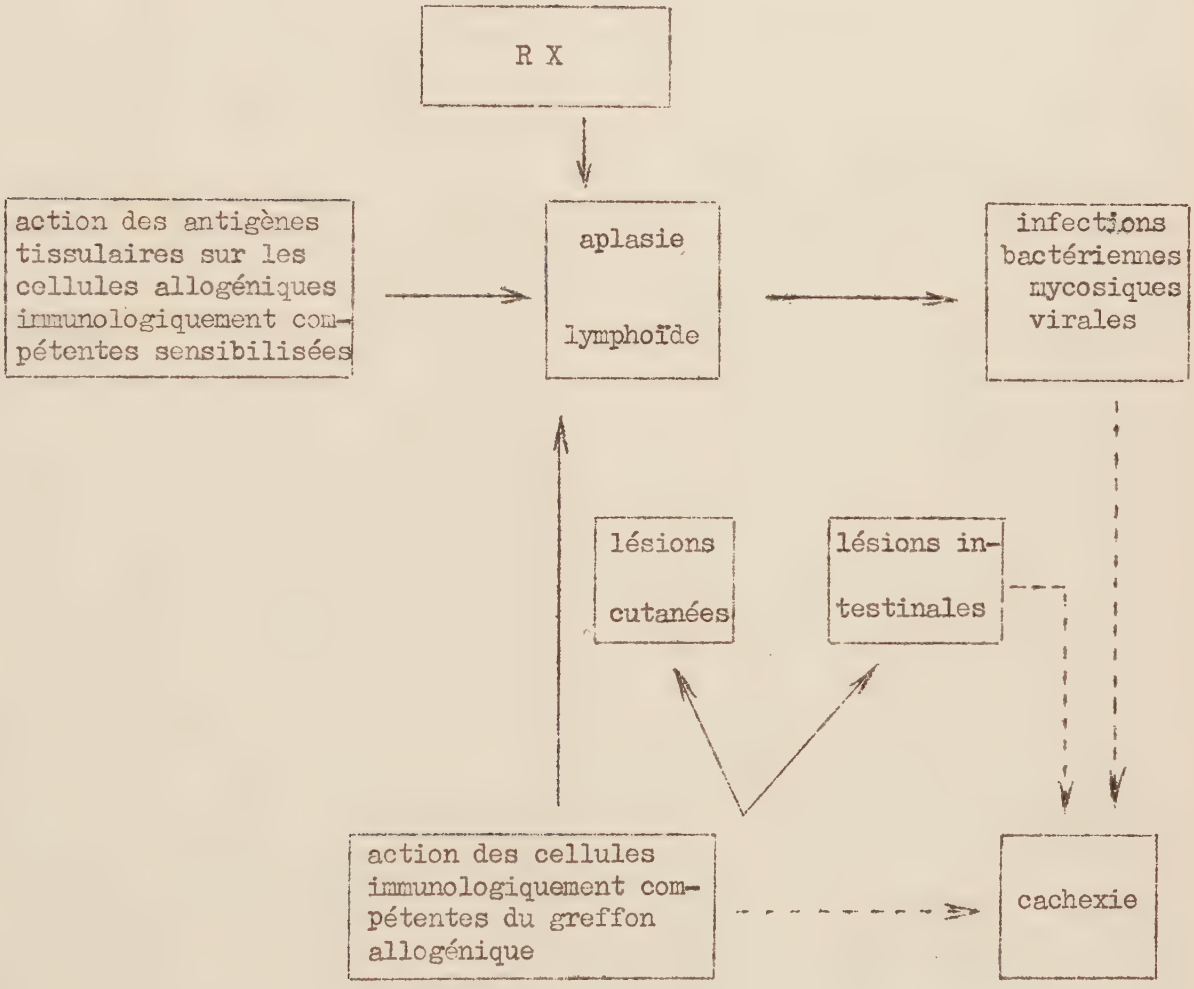
TABLEAU XV

MECANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE

de

L'aplasie lymphoïde terminale des radiochimères allogéniques

et son rôle dans le syndrome secondaire



Les chimères allogéniques sont un matériel de choix pour l'étude des mécanismes de l'immunité puisqu'elles réalisent une préparation où coexistent in vivo deux populations de cellules immunologiquement compétentes, l'une ayant subi les effets d'une irradiation totale, l'autre se greffant probablement à partir des cellules souches contenues dans le greffon.

Il est donc intéressant de voir comment les résultats que nous avons observés chez de telles chimères peuvent s'intégrer dans les théories actuelles de l'immunité.

Les cellules immunologiquement compétentes du tissu lymphoïde se définissent en premier lieu par leur fonction : la lutte immunologique contre les substances antigéniques étrangères, que cette lutte se traduise par la sécrétion d'anticorps sériques ou par la production de cellules sensibilisées qui sont supposées contenir des anticorps endocellulaires (13).

Le problème posé est de savoir comment s'édifie et se perpétue la "personnalité immunologique" de chaque individu. Toute théorie de l'immunité doit en effet tenir compte de deux ordres de faits expérimentaux :

1 - la non antigénicité de l'organisme adulte pour ses cellules immunologiquement compétentes et le phénomène de la tolérance immunologique acquise de l'individu adulte pour les antigènes étrangers rencontrés dans la phase d'immaturité immunologique de la vie ;

2 - La persistance d'une "mémoire immunologique" s'étendant sur plusieurs années.

La théorie proposée par BURNET et FENNER en 1949 (23) fut la première à tenter d'expliquer la tolérance de l'individu adulte vis-à-vis de son propre organisme. Cette théorie supposait l'existence dans les cellules foetales de "self markers" qui induisaient dans les cellules imma-

tures du système réticulo-endothélial des unités auto reproductibles et transmisibles aux cellules filles, unités qui représentaient la mémoire immunologique des antigènes tolérés. Dans la vie adulte, ces unités n'étant plus inductibles, la rencontre d'un antigène et d'une cellule immunologiquement compétentes entraînerait un phénomène nouveau l'immunité acquise.

De nouvelles conditions ont cependant été apportées à la cohérence d'une théorie d'immunité : rendre compte de deux faits expérimentaux récemment acquis. Le premier est maintenant généralement admis : le maintien d'une tolérance acquise nécessite la persistance de l'antigène, sa disparition est suivie de peu de celle de la tolérance (96). Le deuxième est encore très discuté : une cellule immunologiquement compétente et les cellules qui en dérivent par division mitotique et qui n'ont pas subi de mutation répondent à un antigène donné et à lui seul.

Cette notion d'abord suggérée par les travaux de COONS, confirmée par les expériences de NOSSAL et LEDERBERG (97) sur la réponse immunologique de plasmocytes isolés de rats immunisés contre plusieurs lignées de Salmonelles va cependant contre les résultats tout récents de LENNOX et COHN qui constatent la production, par le même plasmocyte d'anticorps contre deux espèces de phages. Quoiqu'il en soit, les théories actuelles de l'immunité s'appuient sur cette notion : "une cellule - un anticorps"; nous verrons qu'elles n'en sont cependant pas indissociables. La théorie des "self markers" de BURNET ne pouvant rendre compte de ces nouveaux faits expérimentaux, a été abandonné par son auteur lui-même qui a proposé à sa place la théorie de la séléction clonale, une clone étant l'ensemble des cellules dérivant par division mitotique d'une seule cellule mère.

L'hypothèse qui est la base même de cette théorie est que la compétence immunologique d'une cellule lymphoïde, qui réagit de façon spécifique contre un antigène donné, et contre lui seul, soit comme cellule sensibilisée, soit comme productrice d'anticorps sériques, dépend d'un

processus de sélection génétique indépendant de tout contact avec l'antigène en cause (22). Le nombre d'anticorps différents par la configuration spatiale de leurs polypeptides et les séquences de leurs acides aminés, suffisant pour que s'exerce une action immunologique contre tous les motifs antigéniques possibles, a été estimé à 50 000 par HAUROWITS et à 5 000 par TALMAGE. En supposant un taux de mutation compris entre 10^{-1} et 10^{-3} par division au niveau du système génétique contrôlant la synthèse des gamma globulines dans une cellule immunologiquement compétente (et l'on sait que le taux de mutations à certains mutons, ou unités de mutations, est beaucoup plus élevé qu'à d'autres et qu'un tel taux est donc vraisemblable), une telle variaté des génotypes des cellules immunologiquement compétentes pourrait être atteinte en 10^{7} ou 10^{8} générations cellulaires au maximum, sans "dépeupler" trop rapidement les clones cellulaires préexistants. Dans cette hypothèse, la variabilité cellulaire ne s'explique que par des mutations touchant les acides désoxyribonucléiques (ADN) des chromosomes. Si, par contre, on admet que les particules microsomiques (c'est-à-dire les acides ribonucléiques (ARN) de ces microsomes) sont auto-reproductibles, une "erreur de fabrication" au niveau d'un de ces microsomes à partir d'un ADN chromosomique inchangé suffirait à apporter à une cellule une nouvelle potentialité immunologique. Chaque cellule immunologiquement compétente pourrait donc avoir des milliers de potentialités différentes (67). Par ce biais, repoussant l'individualité immunologique au niveau des microsomes, la théorie de la "prédestination" des cellules immunologiquement compétentes n'est plus dépendante de la théorie "une cellule - un anticorps".

On admet donc, sans se prononcer sur la nature exacte, qu'un mécanisme de génétique somatique assure la formation des différents clones de cellules immunologiquement compétentes. L'hypothèse suivante est qu'à un stade de son développement un clone de cellules immunologiquement compétentes est détruit par un contact persistant avec l'antigène contre lequel il est génétiquement apte à réagir. La tolérance aux antigènes de l'organisme et la tolérance acquise s'expliqueraient donc par l'élimination lors de la vie embryonnaire des clones de cel-

lules immunologiquement compétentes, aptes à réagir contre ces antigènes. La nécessité pour le maintien de la tolérance de la persistance de l'antigène s'explique par la possibilité de réapparition de tels clones par mutation. Chez l'adulte comme chez l'embryon, des clones de cellules immunologiquement compétentes passeraient par le stade de développement où le contact avec leur antigène spécifique les détruit. Cette notion a d'ailleurs été suggérée par LOUTIT pour expliquer la tolérance de certaines chimères hématopoïétiques après irradiation et restauration par des cellules hématopoïétiques allogéniques (73).

Par contre chez l'adulte, certains éléments des clones de cellules immunologiquement compétentes seraient arrivées à un tel stade de leur développement que la rencontre de leur antigène spécifique représenterait pour eux un avantage sélectif assurant leur prolifération au sein de la population des cellules lymphoïdes, ou cette rencontre assurerait au sein d'une cellule la prolifération de la lignée des microsomes réagissant contre cet antigène. Ainsi s'expliquerait le phénomène de l'immunité acquise.

Dans nos chimères hématologiques nous avons vu que l'évolution se fait en deux temps :

1er temps : prolifération des cellules lymphoïdes du greffon ; activité des cellules lymphoïdes du receveur, avec probablement sécrétion d'anticorps exo- et endo-cellulaires contre le greffon, comme on peut le déduire de la sécrétion de gamma globulines par le receveur ;

2ème temps : disparition de tout signe d'activité des cellules lymphoïdes du receveur : chute de la gamma globulinémie, perte de la mémoire immunologique, disparition des cellules lymphoïdes du greffon avec comme résultat une aplasie lymphoïde complète.

Dans le cadre de la théorie clonale de l'immunité cette évolution

peut s'expliquer de la façon suivante. L'irradiation ne laisse persister chez le receveur que les cellules plasmocytaires matures qui n'ont plus à se diviser et qui sont porteuses de la "mémoire immunologique" puisque celle-ci n'est pas abolie chez les chimères isogéniques pré-immunisées. P armi ces cellules matures certaines sont aptes à réagir contre les antigènes humoraux et les antigènes de greffe apportés par le greffon, mais leur nombre est relativement restreint, les clones de ces cellules n'ayant pas été sélectionnées à moins que le receveur ait été pré-immunisé contre le donneur de son futur greffon. Il y aura donc une réponse immunologique du receveur contre son greffon mais, si le receveur n'est pas pré-immunisé, cette réaction précoce, dont nous avons la trace par l'élévation précoce des gamma globulines formées par le receveur chez les radiochimères allogéniques, sera dépassée par l'action immunologique propre des cellules lymphoïdes du greffon, qui détruisent les cellules plasmocytaires matures du receveur résistantes à l'irradiation. Cette destruction est prouvée par la perte de la mémoire immunologique contre un antigène bactérien chez les chimères allogèniques pré-immunisées avant l'irradiation. Les cellules lymphoïdes du greffon de leur côté repeuplent activement dans un premier temps les espaces lymphoïdes du receveur, comme nous l'a montré notre expérience sur les hybrides F_1 restaurées par de la moelle et des ganglions d'une lignée parentale, cette restauration doit donc se faire à partir de cellules jeunes (plasmoblastes ?) aptes à se diviser et sur lesquelles s'effectue donc la sélection clonale. Les cellules lymphoïdes du greffon qui repeuplent les espaces lymphoïdes du receveur sont donc en majorité des cellules lymphoïdes génétiquement aptes à réagir contre le receveur puisque les antigènes qui dirigent cette sélection sont évidemment ceux du receveur, ce qui explique 1) la destruction des cellules plasmocytaires survivantes du receveur ;

2) la gravité des signes cliniques qui accompagnent cette activité immunologique du greffon. Dans un dernier temps probablement par une action nocive de l'antigène de greffe sur les cellules immunologiquement compétentes arrivées au stade de maturité nécessaire pour avoir formé un endo-anticorps spécifique, ces cellules lymphoïdes du greffon sont à leur tour détruites ; la masse antigéni-

que représentée par le receveur peut d'ailleurs jouer un rôle dans une destruction "allergique", cette masse d'antigènes débordant les capacités de prolifération des clones cellulaires lymphoïdes, aptes à réagir contre ces antigènes et qui dans un premier temps avaient donc été sélectionnés.

Nos résultats sont donc interprétables dans le cadre de la théorie de la sélection clonale de l'immunité.

OBSERVATIONS CLINIQUES

Les greffes fonctionnelles de tissu hématopoïétique allogénique sont encore rares en clinique humaine. Une greffe fonctionnelle allogénique de tissu hématopoïétique, au moins transitoire, semble n'avoir encore été démontrée que dans les cas suivants :

1 - chez cinq physiciens accidentellement irradiés à dose létale (88) ;

2 - chez quatre enfants leucémiques aigus, en rémission complète ou incomplète, irradiés à dose létale et restaurés par une greffe hématopoïétique allogénique dans un but thérapeutique (86, 87) ;

3 - chez une malade atteinte de maladie de Hodgkin et en aplasie médullaire après chimiothérapie (8) ;

4 - chez une malade porteuse d'un cancer du sein avec métastases multiples, présentant également une aplasie hématopoïétique post-chimiothérapique.

Dans ces deux derniers cas observés respectivement en Angleterre et en Irlande, nous ne disposons que de documents préliminaires. Nous devons aux auteurs des publications rapportant les observations des cinq physiciens irradiés accidentellement et des deux premiers leucémiques chez lesquels furent pratiquées et réussies des greffes hématopoïétiques allogéniques, la possibilité d'analyser dans ce travail les éléments que ces observations apportent au problème du syndrome secondaire chez l'homme. Nous avons pu personnellement suivre les observations des deux derniers enfants atteints de leucémie aiguë, irradiés et greffés avec de la moelle allogénique.

Nous allons rassembler à partie de ces observations, les éléments ayant trait à la restauration lymphoïde des radiochimères hématopoïétiques allogéniques humaines, et nous verrons en un deuxième temps si elles confirment les données déduites de l'expérimentation animale.

PREMIER GROUPE D'OBSERVATIONS

Une irradiation accidentelle survenue le 15 octobre 1958 à Belgrade a été subie par six physiciens qui réalisaient une expérience à l'aide d'un réacteur à puissance 0.

Les doses reçues ont été estimées être de 1000 à 1 200 rem pour le plus atteint V., de 700 à 1 000 rem pour quatre d'entre-eux M., G., H., D., de 300 à 500 rem pour le dernier B..

Nous ne ferons que résumer rapidement ces observations qui n'apportent pas les éléments les plus importants pour le problème de la restauration lymphoïde des sujets irradiés en clinique humaine. Elles ont cependant un grand historique étant le premier exemple de greffes hématopoïétiques allogéniques réussies chez l'homme.

L'évolution vers l'aplasie médullaire, prévisible à partir des estimations des doses reçues, se fit en quinze jours pour les cinq sujets ayant reçu de 700 à 1 200 rem. Le plus atteint V., a succombé à des complications intestinales liées à l'irradiation (invaginations intestinales dues à un purpura secondaire) quatre jours après une transfusion de moelle allogénique de donneur adulte qui avait entraîné une remontée rapide des polynucléaires et des thrombocytes, mais qui était restée sans effet sur la lymphopénie.

Les quatre autres sujets irradiés à une dose létale entrant dans une phase de décompensation de leur aplasie sanguine ont également bénéficié de transfusions de moelle allogénique entraînant une greffe myélopoïétique fonctionnelle prouvée par l'apparition d'hématies porteuses d'antigènes érythrocytaires du "type donneur". La remontée des cellules granuleuses, polynucléaires, thrombocytes, a été plus rapide que chez le sixième sujet, pourtant le moins irradié, qui n'a pas reçu de transfusions médullaires.

Là encore la lymphopénie fut le seul élément du syndrome d'aplasie sanguine à ne pas être influencé par la greffe hématopoïétique incompatible,

et celui qui persista le plus longtemps, restant notable trois mois après transfusion de moelle.

L'évolution ultérieure fut celle d'un lent rejet de la greffe hématopoïétique incompatible marquée par la disparition progressive à partir du troisième mois des hématies du "type donneur".

Un point capital du syndrome hématologique de ces sujets se rapproche donc des faits observés lors des syndromes secondaires expérimentaux : le contraste entre une bonne restauration granulocytaire par une greffe médullaire allogénique et l'absence de restauration lymphoïde, le taux des lymphocytes circulants n'étant pratiquement pas influencé par les greffes de moelle allogénique.

On se rappelle que la moelle isogénique de souris assure une restauration lymphoïde, alors que la moelle allogénique n'y suffit pas. Ce désaccord chez l'homme entre les restaurations granulocytaire et lymphoïde par la moelle allogénique pourrait donc s'interpréter de deux façons différentes : 1) par la même physio-pathologie que celle indiquée pour expliquer le phénomène en expérimentation chez la souris,

2) comme l'expression de la pauvreté de la moelle humaine en cellules lymphoïdes, puisqu'elle en contient proportionnellement moins que celle des rongeurs.

Aucun argument ne permet de trancher entre ces deux hypothèses, l'étude des protides sériques de ces sujets après la greffe ne décèle pas des troubles majeurs de la gamma globulinémie, en particulier pas d'hypogamma globulinémie importante mais nous avons vu par l'étude expérimentale chez la souris les significations très différentes qu'ont les fluctuations de la gamma globulinémie chez les chimères isogéniques et allogéniques.

EN CONCLUSION

De ce premier groupe d'observations de l'évolution de greffes de moelle allogénique chez l'homme irradié à dose létale quelques conclusions provisoires peuvent donc se dégager. Une greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques transitoire à en juger par l'évolution du greffon érythropoïétique, n'entraîne pas forcément un syndrome secondaire à manifestations cliniques majeures, la greffe de cellules médullaires allogéniques n'assure pas chez l'homme, non plus que chez la souris, une restauration lymphoïde. Un certain nombre de problèmes ne peuvent à partir de ces seules observations être tranchés ; la pauvreté de la moelle humaine en cellules lymphoïde la rend-elle vraiment incapable d'assurer une restauration lymphoïde en greffe allogénique, le syndrome secondaire et l'insuffisance lymphoïde sont-ils vraiment dissociables, ou l'insuffisance lymphoïde observée chez ces patients irradiés a-t-elle été trop modérée et de trop courte durée pour déterminer l'apparition d'éléments caractéristiques du syndrome secondaire ?

DEUXIEME GROUPE D'OBSERVATIONS

Les malades étudiés dans ce deuxième groupe d'observations sont 3 enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique ayant déjà obtenu une ou plusieurs rémissions par hormono- et chimiothérapie. Leurs observations ont été rapportées en détail ailleurs (86) aussi nous contenterons nous de les résumer pour insister sur les éléments qu'ils nous apportent pour le problème de la restauration lymphoïde des radiochimères humaines.

L'irradiation a été assurée par le rayonnement du Co^{60}. Il est délivré à l'ensemble du corps des doses tissulaires comprises entre 850 et 900 r (tableau XVI).

On choisit un donneur de phénotype de groupe sanguin voisin de celui du receveur. Une faible différence permet d'obtenir une preuve directe de l'éventuelle prise de la greffe.

La moelle est prélevée sous anesthésie générale avec les trocarts à ponction osseuse ; le nombre de cellules nucléées injectées est d'environ 1.10^{10}.

1 - Une des trois malades n'a pas présenté après deux transfusions de moelle allogénique, sept et treize jours après la deuxième irradiation, de signes de greffe hématopoïétique fonctionnelle. Des complications pulmonaires infectieuses sont apparues et elle a succombé, en pleine aplasie hématopoïétique, vingt jours après la deuxième irradiation.

2 - D.V... Cette enfant commence une quatrième rémission complète obtenue par l'association de dalta-1-déhydrocortisone et d'A-Méthoptérine. L'examen physique est négatif. L'hémogramme en ce début de rémission est normal (2 millions d'hématies par millimètre cube, 6 000 leucocytes, dont 68 polynucléaires % ; 190 000 plaquettes. La moelle ne contient que 3 lymphoblastes %.

D'...

L'administration d'A-Méthoptérine est interrompu cinq jours avant l'irradiation ; celle du stéroïde est poursuivie à la dose de 50 mg pár jour.

L'irradiation a lieu comme il a été indiqué ci-dessus les 12 et 13 janvier 1959.

Le lendemain, le 14 janvier, l'enfant est en bon état. On met en route le traitement symptomatique dont le principe a été indiqué ci-dessus.

Ce même jour et le lendemain, on lui injecte par voie veineuse respectivement 300 et 150 cm^3, soit 10^{10} et 4.10^9 cellules nucléées de moelle osseuse d'un donneur du même sexe dont le phénotype de groupe sanguin est indiqué sur le tableau XVII. Ces injectionsse font sans accident On observe, au lendemain de ces transfusions de moelle, une discrète élévation dans le sang des polynucléaires et des plaquettes. Mais elle n'empêche pas la constitution de la cytopénie : celle-ci est très rapide pour les lymphocytes (deux jours après l'irradiation), plus lente pour les réticulocytes et les granulocytes (sept jours), plus lente encore pour les plaquettes et les hématies.

Le 22, soitrespectivement huit et neuf jours après les injections de moelle, il n'existe dans le sang aucun signe de restauration et la moelle est totalement aplasique on ne trouve sur le frottis que quelques cellules réticulaires et plasmocytes.

De plus, alors que la cytopénie avait été remarquablement tolérée jusqu'au 20 janvier, commence à cette date la décompensation avec fièvre oscillante, malaises, nécroses de la bouche et des gencives, pétéchies buccales. A cette période apparaissent également des douleurs abdominales et de la diarrhée.

Devant l'aggravation de l'état clinique et hématologique, on est conduit à transfuser de la moelle d'un autre donneur et l'enfant reçoit

les 22 et 24 janvier respectivement $1,4.10^{10}$ et 6.10^{9} cellules nucléées d'un donneur de même sexe.

Le 27 janvier, soit deux semaines après l'irradiation, le prélèvement de moelle osseuse permet d'observer sur les frottis, qui demeurent extrêmement pauvres en éléments, quelques cellules souches, mégacaryoblastes, promyélocytes et érythroblastes. Mais ce n'est que le 2 février que l'état clinique et sanguin traduit la restauration médullaire. Simultanément, en effet, on assiste à la chute thermique et à l'apparition dans le sang de granulocytes. Très rapidement, l'état clinique se transforme : en deux à trois jours, les nécroses disparaissent, les gencives se réparent, tandis que les leucocytes atteignent des taux subnormaux ; les hématies et les plaquettes se maintiennent à des niveaux satisfaisants. Une crise réticulocytaire survient. On cesse l'administration de delta-I-déhydrocortisone.

L'enfant quitte l'hôpital un mois après son entrée.

L'état est satisfaisant à tous égards (général, digestif, hématologique) pendant une vingtaine de jours. On note une fine desquamation cutanée, l'alopécie est totale.

Le quarante-septième jour après l'irradiation apparaît un syndrome complexe dont le début net est marqué par de la fièvre, une asthénie considérable, de l'anorexie, des nausées, des vomissements, de la diarrhée.

TABLEAU XVI

Principales données concernant l'irradiation

Patients	Dates			Doses / tissus, en roentgens (1)								Estimation de la dose moyenne totale	
		1e série	2e série	Abdomen		Thorax		Tête		Pied		Ensemble du corps sauf abdomen (2)	Abdomen (2)
				Min. (3)	Max. (3)	Min. (3)	Max. (3)	Min. (3)	Max. (3)	Min. (3)	Max. (3)		
D. V.	Janv. 1959	12	13	760	870	850	910	820	920	870	920	870	820
V. L.	Fev. 1959	13		380	460	430	480	390	430	450	490	875	820
			14		Doses partiellement mesurées (4)								
F. B.	Fev. 1959	13		410	440	450	500	430	470	430	470	875	820
			14		Doses partiellement mesurées (4)								

(1) Les doses indiquées sont les doses d'exposition mesurées en roentgens par les chambres d'ionisation.

(2) Les doses reçues à l'abdomen sont volontairement réduites en protégeant la région par du plomb pendant une courte fraction de l'irradiation.

(3) Les valeurs indiquées correspondent aux doses minimum et maximum effectivement reçues par les tissus. Elles ont été évaluées à partir des mesures et représentent l'hétérogénéité maximum de la dose. Pour l'abdomen, la dose va graduellement en augmentant d'avant en arrière de telle sorte que la paroi abdominale antérieure reçoit la dose minimum, et la paroi au dos, la dose maximum. Chacune de ces valeurs est précice à $\pm$ 5%. La principale cause d'erreur est le changement involontaire de position des malades.

(4) Le deuxième jour, les mesures ont été effectuées pour chaque séance sur l'axe du faisceau. Les mesures complètes aux différents points de l'organisme ont été faites pendant les deux premières séances ; la dose totale a été évaluée à partir de ces mesures.

TABLEAU XVII

Données concernant les transfusions de moelle

Patients	Phénotypes des patients et des donneurs							Dates		Quantité de moelle			
D. V.	D. V.	AI	N	Cc	D	Ee	Kell +						
	1er donneur	AI	MN	Cc	D	ee	Kell +	14.1.59	3è jour	300 cm^3 =	10^{10}	cellules	nucléées
								15.1.59	4è jour		4.10^9	"	"
	2è donneur	AI	MN	Cc	D	Ee	kk	22.1.59	10è jour	400 cm^3 =	$1,4.10^{10}$	"	"
								24.1.59	12è jour	250 cm^3 =	6.10^9	"	"
V. L.	V. L.	AI	M	Cc	D	ee	kk						
	donneur	AI	MN	Cc	D	ee	kk	20.2.59	7è jour	200 cm^3 =	7.10^9	cellules	nucléées
								24.2.59	11è jour	200 cm^3 =	4.10^9	"	"
F. B.	F. B.	C	M	Cc	D	ee	kk						
	donneur	C	MN	Cc	D	Ee	kk	20.2.59	7è jour	200 cm^3 =	7.10^9	cellules	nucléées
								26.2.59	13è jour	338 cm^3 =	$6,5.10^9$	"	"

N.B. - Le sang injecté en dehors de transfusions de moelle (hématies déplasmatisées, exsanguino-transfusion) ne portait pas l'antigène qui marque les cellules du donneur de moelle.

L'état général est vite inquiétant ; l'enfant perd trois kilos et frappe surtout par une importante fonte musculaire.

Le traitement symptomatique comporte un antibiotique (novobiocine) des précautions alimentaires (aliments finement hachés et mixés, suppression des légumes verts et fruits entiers), des ferments digestifs (amylase, pepsine, extraits pancréatiques), une perfusion veineuse quotidienne d'un soluté d'acides aminés et de sorbitol.

L'état général s'améliore progressivement. On voit cependant apparaître sur le visage, vers le 20 mars, une dermite qui régresse en une semaine.

Des agglutinines froides sont encore trouvées dans le sérum et surtout apparaît une hyper-gamma-globulinémie importante ; tándis que le taux des gamma-globulines était normal le 6 mars (12 p. 1 000), il monte à 42 p. 1 000 le 1er avril et demeure très élevé.

La terminaison de ce syndrome secondaire coïncide avec, d'une part, élément essentiel, l'ascension du taux des lymphocytes, d'autre part, la disparition des hématies M + ; on a en effet évalué par la méthode d'ASHBY-WURMSER le taux des hématies porteuses de l'antigène M (que le patient ne possède pas sur ses globules et dont sont porteurs les deux donneurs de moelle).

Début avril, l'enfant a repris son poids antérieur, retrouvé un excellent état général et digestif. Ses cheveux commencent à repousser. Elle ne présente qu'un seul élément d'inquiétude : de minuscules ganglions palpables dans les aires carotidiennes. L'un d'eux est prélevé chirurgicalement et l'examen histologique permet d'éliminer une infiltration leucémique, montrant au contraire une hyperplasie réticulaire et une sclérose du ganglion avec, d'un côté, sous la capsule, quelques nodules lymphoïdes en début de régénération (fig. 9).

L'état clinique et hématologique demeure excellent jusqu'au 4 juillet 1959 ; un hémogramme de contrôle révèle à cette date une hyperleucocytose à 12 000 par millimètre cube avec présence de lymphoblastes au taux de 20 %, dénonçant une rechute. La quatrième rémission a donc été complète pendant six mois.

3 - V.L.... Cette petite fille commence une seconde rémission qui a été difficilement obtenue (nécessité d'ajouter de l'A-Methoptérine aux stéroïdes), qui n'est qu'incomplète. L'hémogramme est satisfaisant : 4 600 000 hématies, 4 800 leucocytes dont 48 polynucléaires p 100, 140 000 plaquettes, mais persistent dans la moelle 19 lymphoblastes p 100 cellules. L'examen physique est négatif ; l'enfant n'est anormale que par un aspect cushingoïde.

Deux jours avant l'irradiation, on cesse l'A-Méthoptérine ; l'administration de delta-I-déhydrocortisone est poursuivie.

L'irradiation a lieu comme indiqué ci-dessus, les 13 et 14 février 1959. Elle est bien tolérée.

La situation est en fait dominée par la constitution progressive de la cytopénie : les lymphocytes ont disparu le deuxième jour après la seconde séance d'irradiation, les réticulocytes le quatrième, les granulocytes le cinquième. Le nombre de plaquettes ne baisse que plus lentement et, le sixième jour après la seconde séance d'irradiation, il est encore supérieur à 50 000. Le temps de saignement s'allonge progressivement, le caillot devient irrétractile et l'activité plaquettaire du sérum disparaît.

Le 20 février, soit une semaine après l'irrdiation, la moelle osseuse est complètement aplasique. Une première transfusion est faite ce jour même de la moelle osseuse d'un donneur volontaire de sexe masculin (200 cm^3, soit 7.10^9 cellules nucléées).

Le 24, soit quatre jours après la transfusion de cellules hématopoïétiques, la moelle est encore totalement aplasique.

Une seconde transfusion de cellules myéloïdes du même donneur est faite (200 cm^3, soit 4.10^9 cellules nucléées), suivie, étant donné l'anémie, d'une perfusion d'hématies déplasmatisées (150 cm^3, soit 200 cm^3 de sang) d'un donneur du groupe Cc.

Les jours suivants, la fièvre persiste ; les hémocultures répétées sont négatives ; les lésions buccales s'intensifient, plusieurs plaques de nécrose douloureuses sont visibles sur la langue et la muqueuse buccale, ainsi que quelques pétéchies sur les gencives.

Sur les frottis de moelle osseuse prélevée le 26 février, on rencontre, à côté des cellules réticulaires et des plasmocytes, quelques cellules myéloïdes, érythroblastes, promyélocytes et myélocytes.

Les cheveux commencent à tomber le 1er mars (seize jours après l'irradiation). On observe une fine desquamation cutanée.

Le 1er mars, des réticulocytes apparaissent dans le sang et, le 2, quelques granulocytes. A cette date, la température tombe à la normale et, en quelques jours, on assiste à une rapide disparition des lésions buccales. En une huitaine de jours, l'hémogramme fait retour à des chiffres satisfaisants ; le 10 mars, 2 500 000 hématies par millimètre cube ; 12 réticulocytes p 100 ; 3 800 leucocytes, dont 1 300 polynucléaires ; 150 000 plaquettes. L'alopécie est totale.

On cesse l'administration de delta-I-déhydrocortisone et l'enfant quitte l'hôpital le 8 mars. Elle continue cependant à être isolée dans une chambre et les mesures d'asepsie sont poursuivies.

L'état général est bon, l'apétit normal. Les hémogrammes successifs montrent une ascension érythrocytaire et plaquettaire. Les polynucléaires et les mononucléaires sont à des taux identiques.

Le 23 mars, soit quarante jours après l'irradiation, s'installe un syndrome nouveau à début assez net ; la température oscille autour de 38°. On observe sur la partie inférieure de l'abdomen, sur la hanche droite, sur la face interne des genoux, des plaques de dermite rappelant l'érysipèle, qui disparaîtront en huit jours. Et, surtout, ce syndrome est dominé par des troubles digestifs : anorexie totale, nausées, vomissements fréquents, diarrhée et, à l'examen des selles, des signes nets d'absence de digestion des aliments.

L'expérience acquise avec D.V... a conduit à donner, dès le début du syndrome, des antibiotiques et un traitement symptomatique des troubles digestifs (acide chlorhydrique, pepsine, ferments salivaires, extraits pancréatiques), un régime diététique (aliments finement divisés avant l'ingestion, suppression des crudités, légumes verts et fruits). La perte de poids ne sera que de 1,5 kg.

Notons que, pendant cette période (sur les prélèvements de sang correspondant aux quarante quatrième, quarante neuvième et cinquante huitième jours après l'irradiation), on observe une hypogamma globulinémie très accentuée. Le prélèvement biopsique d'un ganglion cervical, le 8 mai, montre une hyperplasie réticulo-fibreuse et une hypoplasie lymphoïde considérable : on observe, sur toute la surface de la coupe, un seul nodule lymphoïde et sans centre clair.

L'étude différentielle des deux populations d'hématies respectives du patient et du donneur montre qu'après une phase d'ascension d'environ trois semaines la courbe des érythrocytes du type donneur dessine un plateau, puis descend progressivement. Cette descente coïncide avec une élévationdu taux des lymphocytes dans le sang. Les érythrocytes du type donneur auront pratiquement disparu le 10 mai, soit trois mois après l'irradiation. Leur disparition coïncide avec la cessation du syndrome secondaire.

L'enfant présente, depuis le début mai jusqu'au début juillet, un excellent état clinique et hématologique. Les cheveux repoussent depuis la fin d'avril.

Le 8 juillet, on constate une splénomégalie et l'on trouve sur le frottis de moelle 80 lymphoblastes pour 100 cellules, ce qui confirme la rechute. La rémission a duré cinq mois.

DISCUSSION

Les observations des deux enfants chez lesquels la transfusion de moelle a été suivie de greffe hématopoïétique allogénique sont caractérisées par la survenue d'un syndrome pathologique nettement individualisé par sa survenue à distance des manifestations directement liées à l'irradiation. Chronologiquement ce syndrome mérite donc le nom de syndrome secondaire.

Le début de ces troubles secondaires est en effet brusque et peut donc être nettement daté. Il s'est produit respectivement le quarantième et le quarante septième jour après l'irradiation, et à distance de la restauration médullaire. Il est séparé d'elle par un intervalle libre d'une quinzaine de jours où l'état des deux enfants avait été bon. Nous retrouvons donc l'évolution chronologique, dont nous avons vu l'importance dans le diagnostic de syndrome secondaire, car il caractérise l'addition d'éléments pathogéniques spécifiques et nouveaux aux seuls effets de l'irradiation.

Les signes généraux sont une reprise de la fièvre après une période de normopyrexie, une altération marquée de l'état général, une perte de poids ; ces deux derniers signes sont évidemment liés au syndrome digestif qui a en grande partie dominé le tableau clinique.

A ces signes digestifs s'ajoutent chez les deux enfants des signes cutanés, qui ont été cependant beaucoup plus discrets que les signes digestifs.

Quelques points ressortent nettement de la simple comparaison des dates d'apparition et de disparition des troubles cliniques et des courbes de l'avolution des différents éléments figurés du sang, le syndrome clinique commence alors que la population d'hématies issues du greffon allogénique est en plateau et pratiquement à son taux maximum, et le taux des lymphocytes encore bas, la courbe représentative n'ayant pas encore amorcé son ascension. La disparition du syndrome coïncide avec une ascension assez brutale du taux des lymphocytes dans le sang et avec la disparition des hématies du type donneur de la circulation.

L'étude de la moelle lors de ce syndrome n'a fait ressortir aucune anomalie. L'étude du tissu lymphoïde a consisté chez les deux enfants en un prélévement biopsique ganglionnaire. L'intérêt de la comparaison des aspects histologiques notés est accru par le fait que ces prélévements ne se situent pas au même moment de l'évolution chez les deux sujets ; chez V.L. ... le prélévement biopsique a été fait au quatre vingt dixième jour après l'irradiation, vers la fin du syndrome clinique, alors que persistaient encore quelques hématies du type donneur, mais que l'ascension du taux des lymphocytes circulants venait de se faire ; cependant ce ganglion se caractérise encore pas une aplasie lymphoïde considérable : on ne trouve pas un seul nodule lymphoïde normal sur la surface de la coupe. Chez D. V..., le prélèvement biopsique a été fait au cent vingtième jour après l'irradiation alors que la disparition des hématies du type donneur et l'ascension du taux des lymphocytes circulants n'était faite depuis quarante cinq jours environ : il existe sur le ganglion un début net de régénération lymphoïde traduit par la présence, à la périphérie d'une médullaire réticulo-scléreuse, d'une couronne de petits nodules lymphoïdes.

L'étude électrophorétique des protéines du sang a donné des résultats à prime abord difficiles à expliquer : hypogamma globulinémie importante chez V.L..., et par contre importante hypergamma globulinémie chez D.V... Nous avons rapporté les études expérimentales que nous avons entreprises à partir de ces résultats cliniques en apparence contradictoires. Nous avons vu quelle interprétation ils nous ont amené à leur ap-

porter : ces variations de la gamma globulinémie traduisent des phases différentes dans l'évolution du syndrome secondaire, résultat des interactions de deux populations génétiquement différentes de cellules immunologiquement compétentes dans la restauration du tissu lymphoïde du sujet irradié.

Cette évolution en deux temps des radiochimères allogéniques se retrouve donc chez l'homme.

EN CONCLUSION

On constate chez ces deux enfants un syndrome secondaire individualisé par sa survenue à distance de l'aplasie et de la restauration granulocytaire et sa disparition lors de la restauration de la lymphocytose sanguine et la régénération lymphoïde, avec disparition des érythrocytes du type donneur. Ce fait 1) confirme que la greffe de cellules médullaires allogéniques chez l'homme est incapable comme chez la souris d'assurer une restauration lymphoïde ;

2) montre la possibilité d'une restauration lymphoïde tardive autologue du sujet irradié car cette restauration a coïncidé avec la disparition du greffon granulopoïétique allogénique. Une irradiation à la dose de 900 r ne suffit donc pas, chez l'homme comme chez la souris à assurer la pérennité d'un greffon granulopoïétique s'il ne s'y ajoute l'effet immunologique des cellules du greffon contre leur hôte.

3) montre que l'apparition, l'évolution et la guérison du syndrome secondaire paraît bien lié chez l'homme comme chez la souris à l'évolution de la restauration du tissu lymphoïde du sujet irradié et greffé.

TROISIEME GROUPE D'OBSERVATIONS

TABLEAU XVIII

Principales données concernant l'irradiation

	Dates			Doses / tissus, en roentgens (1)								Estimation de la dose moyenne totale	
		1e série	2e série	Abdomen (2)		Thorax		Tête		Pieds		Ensemble du corps sauf abdomen	Abdomen
				Min. (3)	Max. (3)	Min. (3)	Max. (3)	Min. (3)	Max. (3)	Min. (3)	Max. (3)		
P. F...	Juin 1959	8	9	815 (2)	840 (2)	900	980	900	980	940	1 030	950	820 (2)
E.D...(4)	Juin 1959	8	9	800 (2)	840 (2)	950	1 050	850	950	950	1 050	950	820 (2)
M. V...	Juillet 1959	7	8	890	905			865	905	855	940	880	885

(1) Les doses indiquées sont les doses d'exposition mesurées en roentgens par les chambres d'ionisation ; un roentgen correspond à une dose absorbée de 0,99 rad.

(2) Les doses reçues par P.F.... et E.D... à l'abdomen sont volontairement réduites en protégeant la région par du plomb pendant une courte fraction de l'irradiation.

(3) Les valeurs indiquées correspondent aux doses d'exposition minimum et maximum effectivement par les tissus. Elles ont été évaluées à partir des mesures et représentent l'hétérogénéité maximum de la dose. Pour l'abdomen, la dose va graduellement en augmentant d'avant en arrière, de telle sorte que la paroi abdominale antérieure reçoit la dose minimum et la paroi au dos, la dose maximum. Chacune de ces valeurs est précice à ± 5 %. La principale cause d'erreur est le changement involontaire de position des malades.

(4) Un champ supplémentaire local sur des ganglions cervicaux gauches de 4 x 7 cm, a reçu, de plus, 220 r/tissus.

TABLEAU XIX

Principales données concernant les transfusions de moelle

Receveurs	Donneurs	Date par rapport à l'irradiation	Volumes	Nombre de cellules nucléées	Différences dans les phénotypes de groupes érythrocytaires des receveurs et des donneurs *	Marqueurs
P.F. masc.					S ee Fy (a+) J k (a+)	Appendices des noyaux des granulocytes liés au sexe
	1ère fem.	7e et 15e j.	578 cm^3	$1,16.10^{10}$	Fy (a - J k (a-)	
	2ème fem.	11e j.	272 cm^3	$6, 2.10^9$	J k (a-)	
	3ème fem.	21e et 23e j.	658 cm^3	$1,36.10^{10}$	ss	
	4e-7e masc.	32e j.	534 cm^3	$1,18.10^{10}$	Ee	E
D.E. masc.						Appendices des noyaux des granulocytes liés au sexe
	Mère	11e et 14e j.	578 cm^3	$1,45.10^{10}$	mêmes phénotypes érythrocytaires **	
M.V. fem.					S P + CC ee Le (a-b-)	E et c
	Mère	11e j.	401 cm^3	$1,13.10^{10}$	ss P - Cc Ee Le (a-b+)	

* L'étude de ces phénotypes a été limitée aux antigènes suivants : ABO, MNS, P, Ce, D, Ee, kell, lewis, kidd, Duffy.

** Sauf N porté exclusivement par la mère.

Ce 3ème groupe d'observations comprend également 3 enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique pour lesquels une ou plusieurs rémissions avaient déjà été obtenu par l'hormono et la chimiothérapie.

Leurs observations détaillées ont été rapportées par ailleurs (87).

Les conditions techniques des irradiations et des transfusions de cellules médullaires allogéniques ont été les mêmes que pour le 2ème groupe d'observations (cf. tableau).

1 - Chez le premier malade, F.F. ..., les transfusions de moelle n'ont pas été suivies de greffe fonctionnelle et l'enfant est mort de complications pulmonaires lors d'une nouvelle tentative de transfusion de moelle, trente deux jours après l'irradiation, en pleine aplasie myéloïde et lymphoïde.

Nous donnons le compte rendu autopsique de ce malade, afin de pouvoir comparer les aspects histologiques de cette observation et ceux des deux autres cas où la transfusion de moelle a été suivie de greffe.

L'autopsie a été faite douze heures après la mort, le corps ayant été conservé à + 4°.

La peau est normale ; on n'a pas fait de prélévement pour examen histologique.

A l'examen macroscopique, les deux poumons sont légérement oedémateux aux deux bases. On découvre, au sommet du poumon droit, un nodule de 5 cm de diamètre, dur, rouge foncé à la coupe. Tout le lobe est congestif, violacé. Dans plusieurs branches des artères pulmonaires, on peut voir, au microscope, des embolies réalisant des obstructions complètes et dans lesquelles on observe des cellules graisseuses et des cellules hématopoïétiques à divers stades de maturation. Dans une artériole, un spicule osseux a perforé la paroi. Il existe un oedème avec extravasation

érythrocytaire. On trouve enfin plusieurs zones de nécrose avec, au centre, de très nombreux filaments mycéliens, de la fibrine, des érythrocytes ; au pourtour de ces zones, on trouve des leucocytes altérés et l'on peut voir plusieurs artères obstruées par des masses de filaments mycéliens. Le coeur est normal.

L'aspect macroscopique du foie, également. A l'examen histologique on note une légère congestion et l'on peut voir, dans les espaces conjonctifs périportaux, quelques rares cellules lymphoïdes présentant des signes de pycnose et de fragmentation nucléaire.

La rate pèse 85 g. A l'examen microscopique, on note une légère congestion et une hypoplasie lymphoïde. Cependant, des cellules lymphoïdes sont présentes dans les mailles du tissu conjonctif périartériolaire : elles sont polymorphes et parmi elles, on peut reconnaître des lymphoblastes ; certaines sont en mitose ; beaucoup présentent des signes de pycnose et de fragmentation nucléaire. La pulpe rouge est infiltrée de plasmoblastes et de plasmocytes. On y trouve quelques zones d'infarcissement hémorragique qui contiennent de nombreux filaments mycéliens. Plusieurs artères et veines sont obstruées par des masses de tels filaments . Les macrophages renferment du pigment férrique.

Le tissu lymphoïde des ganglions se caractérise par une aplasie relative. Dans la corticale de l'un d'entre eux, on observe des groupes dispercés de cellules lymphoïdes. De telles cellules sont d'ailleurs présentent en assez grand nombre dans les cordons de la médullaire.

La moelle osseuse est aplasique : on ne voit que des cellules graisseuses, des sinus dilatés avec, entre eux, un assez grand nombre de plasmocytes et quelques très rares érythroblastes.

A l'examen des reins, on n'observe qu'une congestion vasculaire et une légère dégénérescence albumineuse. Vessie normale. L'examen des glandes surrénales est négatif.

L'estomac, les intestins et le pancréas sont macroscopiquement et histologiquement normaux.

Dans la substance blanche cérébelleuse, on observe, dans quelques petits vaisseaux, des amas de bactéries prenant le gram.

Les désordres histologiques peuvent se résumer comme suit :

a - aplasie myéloïde ;

b - plasmocytose de la moelle et de la rate ;

c - hypoplasie du tissu lymphoïde avec cependant foyers de cellules lymphoïdes présentant des signes de prolifération et de dégénérescence ;

d - infection mycotique du poumon et de la rate déterminant des plages de nécrose riches en filaments mycéliens que l'on trouve également nombreux dans les vaisseaux;

e - embolie de la moelle osseuse dans les branches de l'artère pulmonaire et oedème hémorragique du poumon.

2 - E. D... En juin 1959, l'enfant est en rémission complète depuis trois mois. On a cessé l'administration de mercapto-6-purine depuis un mois. L'examen physique permet de déceler quelques petits ganglions cervicaux. L'hémogramme est normal (4 400 000 hématies, 9 000 leucocytes dont 44 % de polynucléaires, 220 000 plaquettes par mm3). La moelle est d'apparence normale.

L'irradiation a lieu les 8 et 9 juin : elle comporte une irradiation générale (tableau XVIII) et une irradiation locale sur la région cervicale (220 r).

Dans la semaine qui suit l'irradiation, la cytopénie s'installe : le chiffre des lymphocytes tombe à 200 par mm3 le lendemain même de la seconde irradiation, et celui des polynucléaires à 200, sept jours après.

Le 20 juin, soit onze jours après l'irradiation, l'hémogramme est le suivant : 2 750 000 hématies, 200 leucocytes et 100 000 plaquettes par mm3. La moelle est désertique. On injecte par voie veineuse 286 cm3, soit $8,4 \times 10^9$ cellules nucléées de moelle osseuse de la mère du patient, dont le phénotype de groupe sanguin ne diffère de celui de l'enfant que par la présence supplémentaire de l'antigène N (fig. XIX). L'injection est pénible, l'enfant très agité et difficile à calmer. Trois jours plus tard, une seconde injection de moelle osseuse du même donneur (292 cm3, soit 6 milliards de cellules nucléées) est beaucoup mieux supportée. L'enfant présente cependant un clocher fébrile à 40° dans la nuit qui suit cette injection. Mais le lendemain, l'état général est satisfaisant. La moelle est encore désertique ; dans le sang périphérique, 2 250 000 hématies dont 0,2 % de réticulocytes, 200 leucocytes et 95 000 plaquettes par mm3. La cytopénie est assez bien tolérée : pas de fièvre ; on note un léger œdème du bord gingival ; la constatation de quelques pétéchies donduit à injecter quotidiennement des plaquettes.

Le 25 au soir, soit dix sept jours après l'irradiation et cinq jours après la transfusion de moelle, une éruption rubéoliforme généralisée fait discuter le diagnostic d'une rubéole vraie chez cet enfant qui n'a jamais eu cette affection, et celui d'une allergie médicamenteuse. Cette éruption domine le tableau clinique pendant trois jours, s'intensifiant dans les deux jours qui suivent son apparition, prurigineuse, accompagnée de fièvre (38°), sans catarrhe ni énanthème ; les taches n'ont pas le relief habituellement observé dans la rubéole.

Le 26 juin, au plus fort de l'éruption, un prélèvement de moelle révèle la présence de quelques cellules myéloïdes immatures.

Le 28 juin, l'éruption disparaît ; la fièvre persiste ; l'administration de 10 mg de delta-1-déhydrocartisone la fait tomber en quelques heures.

Le 29 juin, l'état de l'enfant est bon, la fièvre réapparaît cependant (38°). On observe une desquamation cutanée nette. La chute des cheveux, commencée huit jours plus tôt, est maintenant presque totale. Dans le sang périphérique, 2 000 000 hématies, 600 leucocytes, 85 000 plaquettes par mm3.

Le 30 juin, l'anémie (2 000 000 d'hématies par mm3) conduit à transfuser à l'enfant 300 cm3 du sang de sa mère ; l'injection est bien supportée. Les jours suivants, l'examen physique est négatif, la fièvre tend à diminuer.

Le 4 juillet, alors que la restauration myéloïde s'intensifie (ascension du taux des polynucléaires : 1 400 par mm3, et des réticulocytes : 4 % d'hématies), la température s'élève (39°), l'enfant tousse, a un coryza et présente à nouveau une éruption semblable à la précédente, vingt six jours après l'irradiation, quatorze jours après la première transfusion de moelle, cinq jours exactement après la transfusion de sang maternel.

L'éruption s'accentue le lendemain : très rouge, chaude, généralisée, elle prédomine au tronc, au visage et aux mains, prenant l'aspect scarlatiniforme, cartonné, au-dessus d'un œdème sous-jacent. Le 6 juillet, elle s'intensifie et prend un caractère nettement érythrodermique ; la peau est infiltrée, sèche : quelques bulles apparaissent, en particulier sur les bourses. La fièvre est très élevée (40°). La toux, quinteuse et répétée, n'est accompagnée d'aucun signe pulmonaire objectif.

On décide de supprimer tous les antibiotiques, sulfamides et collutoires, de réduire le traitement à l'administration de delta-1-déhydrocortisone (50 mg par jour) et aux lavages de bouche.

Le 7 juillet, vingt neuf jours après l'irradiation, dix sept jours après l'injection de moelle, l'examen du sang périphérique confirme la restauration myéloïde : 2 800 000 globules rouges par mm3 dont 3 % de ré-

ticulocytes, 100 000 plaquettes, 8 800 leucocytes dont 5 000 polynucléaires par mm3. L'examen des appendices nucléaires des granulocytes montre que la formule de l'enfant est maintenant de type féminin (tableau XX). Par contre, l'éruption continue à s'intensifier ; elle prend, en certains endroits, un aspect bleuâtre, presque purpurique. Les lèvres se fendillent une desquamation très importante s'installe d'abord au niveau du visage, puis au niveau des bourses où la peau part en lambeau, puis sur les autres parties du corps. La stomatite s'accentue également. L'état général s'aggrave : fièvre à 40°, tuphos, anoréxie totale, vomissements.

L'état général continue à s'aggraver dans les jours qui suivent. L'érythrodermie s'intensifie. De grosses vésicules apparaissent qui crèvent rapidement, laissant apparaître des téguments sous-jacents roses et propres. La desquamation augmente de jour en jour, se généralisant.

TABLEAU XX

E.D... Etude des appendices nucléaires des polynucléaires dans le sang, avant et après la transfusion de moelle osseuse de la mère

Dates	Appendices nucléaires			Diagnostic du sexe
	A	B	C	
8.1.1959	0	0	22 (*)	Masculin
9.1.1959	0	1	28	"
10.6.1959	0	0	30	"
11.6.1959	0	0	11	"
13.6.1959	0	0	8	"
14.4.1959	0	0	13	"
20.6.1959	Transfusion de moelle de la mère			
23.6.1959	Transfusion de moelle de la mère			
7.7.1959	5	2	3	Féminin
13.7.1959	6	1	6	"
18.7.1959	5	1	3	"
21.7.1959	3	0	1 (**)	

(*) Formule établie à l'examen de 500 cellules.

(**) Formule établie à l'examen de 200 cellules.

La stomatite à muguet s'aggrave. L'anorexie totale conduit à une alimentation parentale principalement veineuse, comportant eau, électrolytes, glucoce, fructoses et acides aminés.

Pendant trois jours l'état reste stationnaire : la fièvre descend la stomatite s'améliore, la peau continue à desquamer, cependant que rien à l'examen pulmonaire ne permet d'expliquer une toux de plus en plus intense.

Le 13 juillet, dans la nuit, l'état s'aggrave brusquement ; l'enfant présente un coma avec torpeur extrême, polypnée et tendance spasmophile que calme l'administration intraveineuse de bromure de calcium. Des signes digestifs importants apparaissent : vomissements, diarrhée profuse (sept selles liquides par jour). L'hémogramme montre alors une chute brutale des leucocytes en quarante huit heures : alors que les taux de globules rouges sont montés de 2 700 000 à 3 400 000 par mm3 dont 10% de réticulocytes, le nombre des leucocytes est passé de 12 000 à 4 600, cette baisse concerne essentiellement les lymphocytes (de 4 800 à 1 200 par mm3).

Contre l'aggravation de l'état général, on met en œuvre, dans les jours qui suivent, un traitement symptomatique intense assiciant de fortes doses de delta-1-déhydrocortisone (60 mg par jour), une perfusion veineuse destinée en particulier à compenser les pertes importantes de liquide, trois transfusions de globules rouges déplasmatisés les 15, 16 et 17 juillet), des antibiotiques, des sulfamides. L'asthénie est très importante, l'anorexie est totale, la diarrhée est continue, profuse (500 à 1 000 cm3 de liquide par jour), la stomatite s'exagère ; une nécrose apparaît au niveau du voile du palais. Quelques ulcérations se forment à la partie basse du dos, qui ne ressemblent pas à des escarres habituelles, qui ne siègent même pas aux points d'appui. La peau continue à desquamer, présentant des décollements bulleux multiples contenant peu de liquide. La pigmentation est importante. Au niveau des décollements

bulleux, les lésions sont légérement ulcérées et le nouvel épiderme découvert semble également desquamer lui-même. La fonte musculaire est considérable.

Le 18 juillet, la diarrhée et les vomissements deviennent de plus en plus abondants. Le 19 juillet , s'installe une torpeur avec polypnée. La diarrhée et les vomissements s'exagèrent. La torpeur s'accentue. L'enfant perd totalement conscience dans la journée du 20 juillet et meurt dans l'après-midi du 21, alors que la tension artérielle est à 13, le pouls à 180 et qu'au dernier examen de sang on compte 5 600 000 globules rouges, 120 000 plaquettes et 5 200 leucocytes dont seulement 12 % de lymphocytes par mm3 (fig. 10).

Autopsie et examen histologique. L'autopsie a été faite dans les mêmes conditions que celle de P.F...

La peau est le siège d'une éruption érythrodermique desquamant en lambeaux. Histologiquement, on note une hyperkératose générale et folliculaire avec une parakératose locale, une kératinisation de cellules individuelles dans l'épiderme, une métaplasie squameuse des canaux excréteurs des glandes salivaires. On observe de nombreux mélanophores dans le tissu conjonctif sous-épidermique.

La trachée et les grosses bronches sont normales. Les poumons ne présentent aucune anomalie macroscopique. Histologiquement, on peut voir une congestion vasculaire et l'on trouve des foyers atélectasiques péribronchiques, partiellement confluents, comportant des dépots de fibrine et une infiltration par des cellules mononucléées, des plasmocytes, des granulocytes. On rencontre quelques artérioles obstruées par du tissu graisseux et des cellules hématopoïétiques. Dans le tissu alvéolaire alentour, on peut voir des hémorragies, des foyers de nécrose locale, une infiltration par des cellules mononucléées et des granulocytes. Deux mégacaryocytes ont été vus.

Le coeur est normal.

Le foie pèse 160 g. Il ne présente aucune anomalie macroscopique. A l'examen histologique, on note une infiltration graisseuse péri-portale, une congestion veineuse péri-centrale. Le tissu conjonctif portal est le siège d'une discrète infiltration par des cellules mononucléées et des plasmocytes. On trouve dans les espaces péri-portaux plusieurs foyers d'atteinte parenchymateuse avec dissociation cellulaire et nécrose à la périphérie desquelles les sinusoïdes et les veinules sont dilatées et congestionnées.

La rate pèse 46 g. L'examen microscopique met en évidence une aplasie lymphoïde totale ; elle est réduite aux cellules réticulaires entre lesquelles on trouve quelques plasmocytes, des granulocytes éosinophiles, des érythroblastes. Dans certaines plages, on peut voir quelques rares cellules lymphoïdes avec quelques mitoses. Les sinusoïdes sont dilatés. La pulpe rouge contient de nombreux macrophages renfermant du pigment ferrique.

La moelle osseuse est de richesse cellulaire inférieure à la normale, mais elle contient de nombreux foyers de cellules myélopoïétiques dispersés entre les cellules graisseuses. On peut y reconnaître des granulocytes aux divers stades de maturation, des érythroblastes moins nombreux et des mégacaryocytes relativement plus rares.

Le rein droit pèse 85 g, le gauche 75 g. Les seules anomalies constatées au microscope sont une congestion vasculaire et une légère dégénérescence des cellules tubulaires. La vessie est normale.

Dans les surrénales, les sinusoïdes sont congestionnés et il existe plusieurs petits foyers de nécrose à la périphérie desquels on peut voir, voisinant avec des granulocytes, des grandes cellules présentant des inclusions nucléaires amphophiles et parfois des corps cytoplasmiques éosinophiles. Au pourtour d'une des zones nécrosées existe une thrombose veineuse.

L'estomac est normal. Au niveau de l'iléon disparition des cryptes

et desquamation de l'épithélium de surface. La muqueuse est recouverte de fibrine et de granulocytes ; elle est légérement infiltrée par des cellules lymphoïdes, des plasmocytes et des histocytes. Il existe un oedème de la sous-muqueuse. On note également, dans le côlon, une disparition des cryptes par plages. On observe au niveau de la muqueuse quelques plasmocytes et cellules lymphoïdes. Le pancréas est normal.

Le cerveau pèse 1 340g. On peut voir à l'examen de sa surface externe trois zones de nécrose, une pariétale droite, une frontale gauche et une occipitale gauche. La coupe permet d'en découvrir une autre sous la corne occipitale du ventricule droit. Leur diamètre est de 8 à 10mm. Histologiquement, on trouve de vastes plages de nécrose avec liquéfaction et hémorragie. De nombreux capillaires et veinules et quelques artérioles présentent des lésions nécrotiques ; leurs parois et les tissus qui les environnent sont infiltrés par des granulocytes et des cellules mononucléées. Plusieurs vaisseaux présentent des thromboses. Dans ces foyers de nécrose et dans les lumières vasculaires, on trouve de très nombreux filaments mycéliens. On peut également voir ceux-ci, ainsi que des lésions vasculaires, dans les méninges.

Les observations histologiques peuvent être ainsi résumées :

a - restauration de la moelle osseuse ;

b - aplasie lymphoïde totale ;

c - foyers de nécrose dans le cerveau et lésions méningées avec présence dans les deux de nombreux filaments mycéliens ;

d - broncho-pneumonie avec embolies de moelle osseuse dans les branches de l'artère pulmonaire et petits infarctus ;

e - nécrose focale et péripottale des cellules hépatiques ;

f - foyers de nécrose dans les glandes surrénales qui contiennent des cellules géantes avec inclusions nucléaires ;

g - disparition des cryptes et de l'épithélium de surface dans l'iléon et accéssoirement dans le côlon ; iléite membraneuse ;

h - dermatose avec hyperkératose générale et folliculaire parakératose et dyskératose, métaplasie des canaux excréteurs des glandes

salivaires, déplacement de la mélanine ;

i - congestion aiguë au niveau de la grande et de la petite circulations.

La cause directe de la mort réside certainement dans les localisations cérébrales et méningées de l'infection fungique qui sont probablement responsables des signes neurologiques que l'enfant a présenté quelques jours avant sa mort.

D'autres lésions sont observées :

a - pulmonaires, dont la broncho-pneumonie qui explique la toux persistante;

b - intestinales : disparition des cryptes et iléite à laquelle on peut attribuer la diarrhée ;

c - surrénales : lésions de nécrose avec inclusions nucléaires témoins probables d'une infection virale (maladie des inclusions cytomégaliques ?) ;

d - hépatiques : petits foyers de nécrose ;

e - cutanées : dermatose.

Ces lésions sont survenues malgré la restauration médullaire, qui semble bien due à la prise de la greffe de la moelle osseuse maternelle transfusée et vont de pair avec une aplasie lymphoïde totale qui est le caractère essentiel de cette autopsie.

3 - M.V... Le 7 juillet 1959, l'enfant est en rémission depuis quatre mois. L'hémogramme est normal (4 500 000 hématies, 6 400 leucocytes dont 62 % de polynucléaires, 220 000 plaquettes par mm3). La moelle est cytologiquement d'apparence normale. L'examen physique est négatif. Le complexe prothrombique est normal.

Pour ce malade, il faut noter que l'essai thérapeutique prévu pour le début du mois de juin a été différé devant la découverte, lors

d'un examen systématique, d'un plasma légérement jaune et d'une atteinte des trois facteurs du complexe prothrombique.

La première fraction d'irradiation est entrecoupée de nombreux vomissements en début de séance et suivie de quelques autres. La seconde fraction, le lendemain 8 juillet, est bien tolérée.

Les dix jours suivants, alors que se constitue la cytopénie) et qu'est mis en oeuvre le traitement symptomatique l'état général reste bon ; l'enfant devient cependant anorexique, nauséeuse. Elle n'a pas de douleurs abdominales. Un liseré oedémateux apparaît qui borde ses gencives.

Le 18 juillet 1959, la moelle est totalement aplasique. Dans le sang périphérique, on compte 3 800 000 hématies et 110 000 plaquettes par mm3. On ne trouve aucun leucocyte sur plusieurs frottis examinés. On lui transfuse 400 cm3 de moelle osseuse, soit 11,5 x 10^9 cellules nucléées,

de sa mère, dont le phénotype de groupe sanguin diffère par la présence supplémentaire de deux antigènes (cE). L'injection est bien tolérée.

Les jours suivants, la température s'élève autour de 39°, les cheveux commencent à tomber ; on ne note pas de troubles digestifs en dehors d'une constipation et d'un liseré gingival œdémateux. La cytopénie persiste après une ascension transitoire du taux des polynucléaires (1 000 par mm3), quarante huit heures après l'injection de moelle. L'existence de quelques pétéchies conduit à pratiquer des transfusions quotidiennes de plaquettes.

Le 23 juillet, (seize jours après l'irradiation, cinq après l'injection de la moelle), alors que l'hémogramme se modifie peu (3 660 000 globules rouges, 60 000 plaquettes et 200 leucocytes par mm3), l'enfant, toujours fébrile (40°), présente au niveau du tronc, du visage et de la racine des cuisses, une éruption faite de fines taches.

Le 25 juillet, la moelle osseuse, dans laquelle on avait trouvé les jours précédents quelques cellules myéloïdes immatures, semble désertique : l'état demeure médiocre sans toutefois s'aggraver : chaque jour la température atteint 40°, l'enfant a des nausées, vomit, ses gencives gardent le même aspect œdémateux. Les injections quotidiennes de plaquettes sont mal tolérées, suivies de frissons et de tremblements. Mais le chiffre des thrombocytes se maintient autour de 70 000, les pétéchies disparaissent et aucun autre phénomène hémorragique ne survient.

L'éruption s'est étendue au tronc, à la région malaire, à la face antérieure du thorax, prenant un aspect rubéoliforme (l'enfant n'avait jamais eu la rubéole).

Le 27 juillet, la situation semble s'améliorer, la fièvre baisse l'enfant a des selles et des urines normales, elle ne vomit pas mais présente des douleurs œsophagiennes. Quant à l'éruption, elle semble s'atténuer légérement.

Un prélèvement de moelle osseuse fait le 28 juillet, trois semaines après l'irradiation, dix jours après l'injection de moelle, permet d'observer, sur les frottis, des cellules souches et des cellules myéloïdes immatures. Cependant, l'état clinique s'aggrave : la température monte, l'enfant est très nerveuse, anxieuse, nauséeuse ; la douleur oesophagienne s'accentue, pénible. Les urines deviennent foncées, pigmentaires.

Dans les jours qui suivent, tandis que la restauration myéloïde se précise (ascension des polynucléaires et des réticulocytes dans le sang périphérique), l'état clinique devient alarmant.

L'éruption prend, le 30 juillet, un aspect érythrodermique avec desquamation au niveau des régions cervicales et dorsales. Les douleurs oesophagiennes deviennent intenses, rendant la déglutition presque impossible. La température oscille autour de 39°. L'enfant, très agitée, est sans cesse secouée de tremblements ; sa peau prend une teinte ictérique tandis que les urines, très foncées, contiennent sels et pigments biliaires. Les examens biologiques traduisent l'atteinte hépatique. Le complexe VII est notablement perturbé (taux de proconvertine à 35 % de la normale) ;les concentrations des transaminases dans le sérum sont augmentées : transaminase glutamo-oxalo-acétique : 265 unités ; glutamo-oxalo-pyruvique : 335 unités ; l'aldolasémie est à 0,37 unité ; le taux des glycuronidases à 710 unités. La bilirubinémie totale atteint 60 mg. Les selles, extrèmement liquides, d'odeur non fécale, se présentent comme une masse de mucus dans laquelle flottent de rares débris alimentaires en même temps que l'examen microscopique révèle une desquamation épithéliale massive.

Le 1er août, alors que l'agitation et les tremblements sont extrèmes, les urines très ictériques, on compte dans le sang, par mm^3, 3 100 000 globules rouges dont 5 % de réticulocytes, 2 200 leucocytes dont 76 % de polynucléaires et 72 000 plaquettes. On ne trouve dans le sérum aucune agglutinine irrégulière.

Le 2 août, survient un épisode comateux. L'examen du fond d'oeil révèle un flou du bord nasal et du segment interne des papilles. La ponction lombaire ramène un liquide clair, verdâtre, contenant 1,10 g/l d'albumine. On décide de cesser le traitement par la delta-I-déhydrocortisone. Dans la journée, perte de conscience, coma, agitation puis convulsions, polypnée superficielle et irrégulière conduisent à administrer du chloral, du phénobarbital, de l'oxygène. Une légère amélioration se produit dans la nuit du 2 au 3 et persiste le lendemain matin. La malade se réveille. Mais la respiration reste très rapide et superficielle. L'éruption, franchement érythrodermique, a pris un caractère hémorragique qui lui donne en certains endroits un aspect de placard purpurique ; elle commence à desquamer. On ne compte que 55 000 plaquettes par mm^3 dans le sang, mais les résultats de l'examen d'hémostase sont satisfaisants.

Le 4 août, l'état de l'enfant est inchangé. L'éruption hémorragique desquame de plus en plus. L'ictère est toujours aussi intense ; dans les urines, qui contiennent des pigments et des sels biliaires, on trouve de l'albumine et quelques cylindres granuleux. L'auscultation des poumons permet d'entendre un foyer de râles crépitants à la base gauche. La stomatite s'est aggravée, érythromato-pultacée, avec fausses membranes au niveau des amygdales et sur le voile, descendant sur la paroi postérieure du pharynx. L'examen du fond d'oeil ne montre plus rien d'anormal. On compte dans le sang 3 150 000 hématies par mm^3, 8 400 leucocytes dont 73 % de polynucléaires et 70 000 plaquettes.

Dans l'après-midi du 4, l'enfant entre à nouveau dans un coma avec délire. Contre le foyer pulmonaire, on met en oeuvre une perfusion veineuse de six millions d'unités de pénicilline. Le 5 août, le nombre d'hématies étrangères provenant de la moelle injectée atteint 900 000 par mm^3, soit 30 % de la population érythrocytaire totale.

L'enfant meurt dans la nuit du 5 au 6 août, vingt neuf jours après l'irradiation, dix neuf après la transfusion de moelle osseuse.

AUTOPSIE et EXAMEN HISTOLOGIQUE. L'autopsie a été faite dans les mêmes conditions que celle de P. F...

La peau est ictérique et le siège d'une éruption rouge violacée, s'étendant en un vaste placard sur la face antérieure du thorax, le cou, les épaules. Certaines zones sont desquamatives, d'autres indurées. A l'examen microscopique, importante hyperkératose avec persistance locale de noyaux. Kératose de cellules individuelles dans le sratum spinosum et dans la couche basale de l'épiderme. Kératose folliculaire. Les canaux excréteurs des glandes salivaires ont souvent plus de deux couches d'épithélium. En particulier, à la jonction avec l'épiderme, les canaux semblent faits de cellules squameuses disposées concentriquement et qui présentent de la kératinisation. Nulle infiltration cellulaire.

Dans la trachée et les grosses bronches, on trouve une substance visqueuse, légèrement verdâtre. Les poumons pèsent, le droit 450 g, et le gauche 420 g. Ils sont de coloration violacée, leur consistance est ferme, surtout aux lobes inférieurs. A la coupe, on met en évidence des zones de couleur gris-rouge et d'autres rouge pourpre. A la base du lobe inférieur droit, on découvre un foyer rouge noirâtre. La pression fait sourdre des bronchioles un mélange de mousse et de substances ressemblant à du pus. A l'examen histologique, des zones d'atélectasie alternent avec des zones d'emphysème. Les grosses bronches présentent une desquamation de la muqueuse ; par endroits, on peut voir un épithélium indifférencié en voie de régénération. On observe également des zones de nécrose au niveau de cet épithélium bronchique, et des foyers d'infiltration de la paroi bronchique, un petit amas de filaments mycéliens qui donne une réaction positive au P.A.S. En un autre point de la coupe, dans un alvéole, des bactéries peu nombreuses, en forme de bâtonnets (Ziehl-Gram), sont probablement les résultats de cultures post-mortem de saprophytes. Les alvéoles présentent, en de larges zones, un oedème irrégulier. Elles contiennent fréquemment de la fibrine, des membranes hyalines, des cellules alvéolaires desquamées. Certaines sont bordées avec des cellules cubiques assez souvent en mitose. Les vaisseaux sanguins sont fortement congestionnés.

Dans plusieurs artérioles, on peut voir des cellules myéloïdes et, parfois, de petits fragments osseux.

Le péricarde contient une quantité normale de liquide citrin. La paroi antérieure du cœur est le siège de nombreuses petites taches hémorragiques très superficielles, ne s'étendant pas aux fibres musculaires. Ces taches hémorragiques semblent centrées par les artérioles et les veinules, branches des coronaires antérieures. L'artère coronaire antérieure est perméable sur tout son trajet. Les cavités, valvules, orifices coronariens sont normaux. A l'examen histologique, hémorragies autour des veines de l'épicarde. Pas de thrombose. Légère hypertrophie des fibres musculaires du myocarde.

Le foie pèse 1 300 g. Il est de couleur jaune-vert, de consistance molle, un peu granuleuse à la coupe. L'examen microscopique montre une très importante dislocation des travées hépatiques, une condensation du parenchyme, une nécrose nette péricentrale. Les canalicules excréteurs sont dilatés et contiennent des thrombi biliaires. Autour des vaisseaux portes et entre les lobules, on peut voir des fibres réticulaires et collagènes néoformées. Le tissu conjonctif périportal est le siège d'une légère infiltration par des cellules mononucléées. Les cellules de Küpffer contiennent un peu de pigment ferrique.

La rate pèse 120 g. Elle est de consistance un peu molle et présente à sa surface plusieurs nodules de un à deux centimètres de diamètre, légèrement surélevés, rouge sombre, avec parfois un aspect en cocarde dont le centre est de couleur brune. La coupe en laisse voir d'autres dans le parenchyme splénique. Ces nodules sont, comme le montre l'examen histologique, des zones de nécrose entourées par une bordure congestive et hémorragique. Il existe une aplasie totale des follicules lymphoïdes de Malpighi. Par contre, on observe, dans la pulpe rouge, de nombreux foyers de cellules myéloïdes jeunes érythroblastes et granulocytes immatures surtout, quelques mégacaryocytes. On trouve des polynucléaires, des cellules de la série plasmocytaire, des cellules souches non identifiables,

de nombreux macrophages avec pigment ferrique. Pas de micro-organismes, en particulier nul champignon. On observe, sous l'endothélium de certaines petites artérioles, des dépots de substance albumineuse, s'accompagnant parfois de gonflement ou de prolifération de l'endothélium (il ne s'agit ni de substance fibrinoïde, ni de nécrose).

Dans le mésentère, on trouve quelques petits ganglions de consistance molle qui, à l'examen histologique, se caractérisent par une aplasie lymphoïde totale de leur corticale. Aucun nodule lymphopoïétique n'est décelable. Dans la médullaire, les sinusoïdes sont dilatés et contiennent de nombreux histiocytes, les cordans renferment quelques lymphocytes et de nombreux plasmocytes. On peut voir quelques mitoses.

La moelle osseuse est de richesse cellulaire moyenne. On y trouve un grand nombre de granulocytes immatures et d'érythroblastes, relativement moins de mégacaryocytes.

Les reins pèsent 160 g chacun. Le cortex est plus pâle et la jonction cortico-médullaire moins nette que normalement. A l'examen histologique, les espaces capsulaires des glomérules contiennent une substance albumineuse, certains tubules renferment des pigments biliaires. Les cellules tubulaires présentent une certaine dégénérescence albumineuse. On peut voir quelques petits foyers hémorragiques sur la couche sous-muqueuse de la paroi des calices. Les glandes surrénales, la vessie sont normales.

L'estomac est dilaté, sa muqueuse est lisse, parsemée d'un semis de taches purpuroqües. Au microscope, on peut voir, entre les glandes, des extravasations de globules rouges. Le grêle et côlon sont dilatés mais sans autre particularité. Histologiquement, on note une aplasie du tissu lymphoïde et une disparition des cryptes en certaines places.

Le cerveau est macroscopiquement normal. A l'examen histologique, on observe en deux places un petit ramollissement périvasculaire de la substance blanche.

Les constatations histologiques peuvent être ainsi résumées :

a - restauration myéloïde de la moelle osseuse et myélopoïèse extra-médullaire, singulièrement splénique ;

b - aplasie lymphoïde totale ;

c - plasmocytose dans les cordons de la médullaire des ganglions et dans la pulpe rouge de la rate ;

d - lésions pulmonaires dominées par une pneumonie interstitielle fibrineuse avec, accessoirement, quelques embolies de moelle osseuse, des lésions de nécrose bronchique, la présence de filaments mycéliens dans certaines bronches ;

e - lésions hépatiques avec nécrose et dissociation du parenchyme, cirrhose périportale, ascite ;

f - nécroses spléniques ;

g - lésions cutanées faites d'hyperkératose générale et folliculaire, de parakératose et de dyskératose de l'épiderme, de métaplasie squameuse des canaux excréteurs des glandes salivaires.

Deux importants syndromes peuvent être responsables (l'un ou l'autre ou associés) de la mort : l'insuffisance hépatique, le foyer pulmonaire.

Le syndrome hépatique, qu'il est très tentant d'attribuer à une hépatite virale que l'enfant avait présentée avant l'essai thérapeutique et réactivée par le syndrome secondaire, explique la jaunisse, l'ascite, et présente un haut degré de sévérité attesté par l'aspect histologique.

Les lésions pulmonaires sont du type de celles que l'on peut observer dans la pneumonie des radiations, les pneumonies virales. L'irradiation ne semble pas capable d'induire de telles lésions à la dose utilisée. On retiendra donc l'infection virale comme raison la plus probable.

D'autres anomalies sont observées : nécroses et lésions artérielles de la rate, dermatose.

Ces lésions sont survenues malgré la restauration myéloïde qui semble pouvoir être attribuée à la greffe des cellules transfusées, étant donné l'ascension du taux des érythrocytes type donneur et l'importante myélopoïèse extra-médullaire. Elles vont de pair avec une aplasie lymphoïde totale.

DISCUSSION

Les deux derniers malades de ce groupe sont donc morts alors que leur restauration myéloïde était assurée. Nous devons rechercher si les syndromes observés, cliniques, hématologiques et histologiques, se rapprochent du syndrome secondaire tel qu'il est décrit en expérimentation animale, et donc si la mort de ces deux sujets peut être due au mécanisme physiopathologique que nous avons vu être à la base du syndrome secondaire, reposant sur la dissociation de la restauration myéloïde et lymphoïde.

La restauration myéloïde a chez ces deux sujets été suivie non d'une amélioration de l'état général avec chute thermique mais d'une aggravation des signes généraux avec, en particulier, haisse de la courbe thermique , évolution allant s'éggravant jusqu'à la mort.

Cette évolution en un seul temps jusqu'à la mort, sans intervalle libre marqué par la restauration myéloïde entre le syndrome précoce des irradiés et le syndrome secondaire, rappelle donc celle connue en expérimentation comme caractéristique d'un syndrome secondaire aigü presque toujours mortel. Elle s'oppose donc à la forme clinique du syndrome secondaire rencontré dans les deux observations de notre deuxième groupe, qui a été d'apparition retardé, régressif lors du rejet du greffon.

EXPRESSION HEMATOLOGIQUE ET BIOLOGIQUE

Les deux observations sont là aussi très superposables : après la transfusion de moelle on observe 1 - une restauration érythrocytaire caractérisée pár l'élévation du taux des réticulocytes,

2 - une restauration du taux des polynucléaires,

3 - une thrombocytopénie,

4 - une lymphopénie marquée terminale,

mais succédant dans un cas à une hyperlymphocytose transitoire qui évoque l'évolution en deux temps des cellules lymphoïdes d'un greffon allogénique que nous avons montré en expérimentation animale après injection de cellules ganglionnaires allogéniques.

Les éléments de ce syndrome hématologique reproduisent donc point par point ceux que nous avons mis en évidence dans notre étude du syndrome secondaire chez la souris, et dont nous avons vu la corrélation avec l'évolution de la restauration lymphoïde.

L'élément biologique essentiel dans l'évolution de ces deux cas nous semble être l'hypogamma-globulinémie constatée dans la dernière phase. Il faut rapprocher cette hypogamma-globulinémie de l'hypergamma-globulinémie constatée chez un des enfants du deuxième groupe d'observations en plein syndrome secondaire et de l'hypogamma-globulinémie marquée constatée chez le deuxième enfant de ce deuxième groupe au décours de son syndrome secondaire. L'étude de la gamma-globulinémie des souris en syndrome secondaire nous a montré 1 - que dans le cas du syndrome secondaire entraîné par une restauration par la moelle allogénique, l'évolution se fait d'abord dans le sens d'une hypergamma-globulinémie, puis dans celui d'une hypogamma-globulinémie,

2 - que dans le cas du syndrome secondaire aigu entraîné par une restauration par cellules médullaires et ganglionnaires l'évolution vers l'hypogamma-globulinémie est plus rapide.

Nous trouvons donc là un nouveau trait qui rapproche la restauration lymphoïde dans les radiochimères, humaines de celle que nous avons décrite et essayé d'interpréter chez la souris.

EXPRESSION HISTOLOGIQUE DU SYNDROME

Les symptômes histologiques sont très comparables dans les deux observations et reproduisent les constatations expérimentales faites chez la Souris et surtout chez le Singe irradiés et restaurés par une greffe médullaire homologue.(110).

Nous retrouvons en effet, la discordance entre une restauration myéloïde (démontrée par un aspect histologiques normal de la moelle osseuse et une myélopoïèse splénique) et une aplasie lymphoïde totale. Ces constatations sont à rapprocher de celles faites pour l'enfant de ce troisième groupe où les transfusions de moelle n'ont pas été suivies de greffe et où l'on observe les seuls effets de l'irradiation : l'aplasie myéloïde est totale, alors que l'on note un début de régénération lymphoïde.

Les nécroses hépatiques relevées chez M.V.. paraissent être liées à une hépatite virale. Nous avons vu en effet que cet enfant avait présenté quelques semaines avant l'irradiation et la restauration homologue des signes biologiques (hypoconvertinémie, hyperbilirubinémie) qui ne sauraient s'expliquer par la seule évolution de sa leucémie. Il est donc vrai-

semblable qu'il existait alors une hépatite virale. Vingt trois jours après l'irradiation, et quelques jours après la restauration myéloïde l'évolution terminale s'est accompagnée d'un ictère s'aggravant rapidement. Aucune obstruction des voies biliaires n'ayant été retrouvée à l'autopsie, il est donc probable que cet ictère était le fait d'une hépatite virale, et l'on est amené à penser à une rechute d'une affection virale apparemment guérie, mais dont on sait que le virus causal reste longtemps présent dans l'organisme devenu immun.

Cette rechute est évidemment à rapprocher de la perte de la "mémoire immunologique" que nous avons mis expérimentalement en évidence chez les souris radiochimères allogéniques, et qui est le fait de l'action du greffon lymphoïde allogénique contre les cellules immunologiquement compétentes du receveur.

De multiples signes d'infections ont été relevés chez ces deux patients, stomatite, pneumonie, lésions cortico-surrénales rappelant celle qu'engendre la maladie des inclusions cytomégaliques, localisations méningées et cérébrales d'un mycose chez E.D... stomatite, pharyngite, amygalite bronchite, pneumonie de type viral et probablement hépatite chez M.V.. De ces diverses complications infectieuses aucune n'a de spécificité, mais leur ensemble est évocateur d'une grande déficience immunologique. Nous avons vu que les infections différaient en nombre et en nature selon les laboratoires chez les animaux en syndrome secondaire, cependant on est frappé dans ces deux observations par la présence des affections virales dont CROUCH et VAN BEKKUM signalent la grande fréquence chez le singe, et qui peuvent être directement rapprochées de la grande aplasie lymphoïde terminale de ces chimères.

Des renseignements importants peuvent être tirés de la comparaison des constatations histologiques faites chez ces trois enfants leucémiques ayant reçu des irradiations totales de mêmes doses, morts dans des délais comparables après l'irradiation (trente deux, quarante trois et vingt neuf jours après l'irradiation) mais dont les évolutions cliniques et hématologiques avait été radicalement différentes, les transfusions de

moelle ayant échoué à assurer une greffe durable chez la première alors qu'elles avaient entraîné une restauration myéloïde chez les deux autres :

1 - les lésions cutanées et intestinales présentées par ces deux sujets et non retrouvées chez le premier relèvent bien du syndrome secondaire et non de l'irradiation,

2 - les infections sont bien les conséquences aspécifiques plus du syndrome secondaire que de l'irradiation elle-même. Surtout cette comparaison apporte un argument clinique à l'appui du mécanisme physiopathologique de l'évolution de la restauration lymphoïde que nos expériences nous ont amené à proposer. En effet, chez l'enfant non restauré par les transfusions de moelle il existait une aplasie médullaire et un début de régénération de ses tissus lymphoïdes, rate et ganglions, chez les deux autres enfants au contraire une restauration médullaire parfaite contrastait avec une aplasie totale du tissu lymphoïde. Cette aplasie lymphoïde n'est donc pas le seul fait de l'irradiation. Chez l'homme comme chez l'animal une irradiation à une dose létale par aplasie myélopoïétique semble donc incapable d'entraîner une aplasie lymphoïde durable, la restauration étant assurée par les propres cellules lymphoïdes du receveur. La persistance de cette aplasie, et sans doute la persistance de la tolérance au greffon myéloïde allogénique, dépendent donc de l'action des cellules immunologiquement compétentes du greffon et cette tolérance est donc soustendue par le même mécanisme que le syndrome secondaire.

CONCLUSION DES OBSERVATIONS CLINIQUES

Les indications éventuelles de greffes de moelle allogénique en clinique humaine peuvent à l'heure actuelle se ranger en trois chapitres :

1 - l'irradiation accidentelle ;

2 - la préparation de sujets pour des transplantations d'organes de donneurs allogéniques, essentiellement les transplantations de rein ;

3 - les essais de traitement de leucémiques.

Ces indications sont dominées par les risques et les avantages du syndrome secondaire, lui-même dépendant du type de la restauration lymphoïde assuré.

L'étude expérimentale et les observations clinique que nous avons présenté permettent de conclure qu'une transfusion de cellules hématopoïétiques allogéniques chez un receveur irradié possède deux effets :

1 - accélérer la restauration myéloïde du receveur par la greffe fonctionnelle des cellules myéloïdes allogéniques,

2 - entraver, retarder ou même empêcher la restauration lymphoïde autologue du sujet irradié par l'action immunologique des cellules lymphoïdes du greffon contre celles de son hôte, la greffe durable des celles lymphoïdes du greffon étant rendu impossible par la séléction en un premier temps des clones cellulaires génétiquement aptes à réagir contre les antigènes d'histocompatibilité du receveur et la destruction en un deuxième temps de ces cellules immunologiquement compétentes, par les antigènes contre lesquels elles sont sensibilisées.

Le résultat de cette double action est de préserver le receveur contre les conséquences immédiates d'une aplasie myéloïde et de l'exposer aux conséquences ultérieures d'une grande insuffisance lymphoïde durable avec perte de la mémoire immunologique acquise antérieurement à l'irradiation.

Les indications thérapeutiques doivent donc tenir compte de l'avantage immédiat de la greffe hématopoïétique incompatible, la restauration myéloïde et de son désavantage durable, l'absence de restauration lymphoïde.

Les diverses indications possibles d'une telle transfusion de cellules médullaires incompatibles sont au nombre de trois.

1 - L'irradiation accidentelle. Une irradiation accidentelle à toutes les chances d'être non homogène. Même si les doses reçues sont fortes, il existe donc une possibilité de restauration lymphoïde autologue semblable à celle observée chez l'animal dont la rate ou un secteur médullaire ont été protégés lors de l'irradiation.

Il en résulte deux notions ;

a - il est possible en appliquant un strict traitement symptomatique d'attendre cette restauration autologue tant que l'aplasie médullaire est compensée ;

b - Si cette aplasie rentre dans une phase critique faisant craindre que le traitement symptomatique ne soit débordé, la greffe de moelle allogénique est autorisée par ces seuls arguments cliniques et hématologiques, car on a tout lieu d'espérer que la greffe hématopoïétique allogénique ne sera que transitoire, permettra au sujet de passer une période dangereuse, mais sera finalement rejettée lors de la restauration autologue de son tissu lymphoïde.

2 - La préparation à des transplantations d'organes par irradiation du receveur. A l'heure actuelle les seules transplantations de rein réussies (112, 164, 208) l'ont été après une irradiation à des doses de 450 r induisant une aplasie médullaire très transitoire guérissant spontanément sans qu'il y ait besoin d'avoir recours à une greffe de moelle allogénique. Cependant des rejets tardifs d'un transplant rénal toléré plusieurs mois, la constatation d'un arrêt d'un syndrome de rejet du rein

transplanté par une irradiation additive de 100 r sur tout le corps et de 200 r sur le transplant amènent à penser qu'en l'absence de caractères très favorables de proximité génétique entre le donneur et le receveur, la dose de 450 r est trop faible pour assurer une dépression des défenses immunologiques du receveur suffisante pour entraîner une tolérance prolongée et qu'une augmentation de cette dose d'irradiation pourrait accroître sensiblement cette tolérance. La dose administrée pourrait donc atteindre des doses sublétales de l'ordre de 600 r ; en ce cas une greffe de moelle pourrait être décidée soit de façon systématique, soit dans le premier cas devant l'échec d'un traitement symptomatique. Là encore l'aplasie lymphoïde durable peut être à la fois le principal danger de cette méthode et la meilleure chance d'obtenir des tolérances de longue durée du rein transplanté.

On sait que les résultats obtenus chez la souris après restauration par moelle allogénique d'une irradiation à dose sublétale diffèrent selon les lignées en cause (402), il est donc impossible de préciser, en l'absence de cas cliniques, quel est réellement le danger de syndromes secondaires chez l'homme irradié de façon homogène à une dose létale 50%.

3 - Le traitement de leucémiques. Nos travaux expérimentaux et les rémissions obtenues chez deux des sujets de notre deuxième groupe nous paraissent indiquer qu'une partie au moins de l'effet antileucémique d'une irradiation totale à dose létale suivie de greffe est dû à la même cause que celle qui déclenche l'aplasie lymphoïde terminale du syndrome secondaire, l'immunisation des cellules lymphoïdes du greffon contre son environnement étranger. Le problème dans ces cas est donc non de prévenir le syndrome secondaire mais de savoir en traiter les effets aspécifiques qui surviennent lors de sa dernière phase de grande aplasie lymphoïde, conséquence nécessaire du traitement s'il doit être efficace.

La solution doit donc être cherchée dans une amélioration des traitements aspécifiques, en particulier de ceux destinés à prévenir et à traiter les infections de toutes natures auxquels les sujets sont particulièrement exposés en raison de la perte de leur "mémoire immunologique" liée à la destruction de leur tissu lymphoïde mature par l'action du greffon allogénique. Il est donc possible que des syndromes secondaires intenses, comme ceux observés dans notre groupe III, puissent entraîner, si nous arrivons à traiter leurs complications infectieuses non spécifiques, des guérisons ou du moins des rémissions de longue durée de la leucémie, comme il en a été observé quelques cas chez des souris porteuses de leucémies greffées.

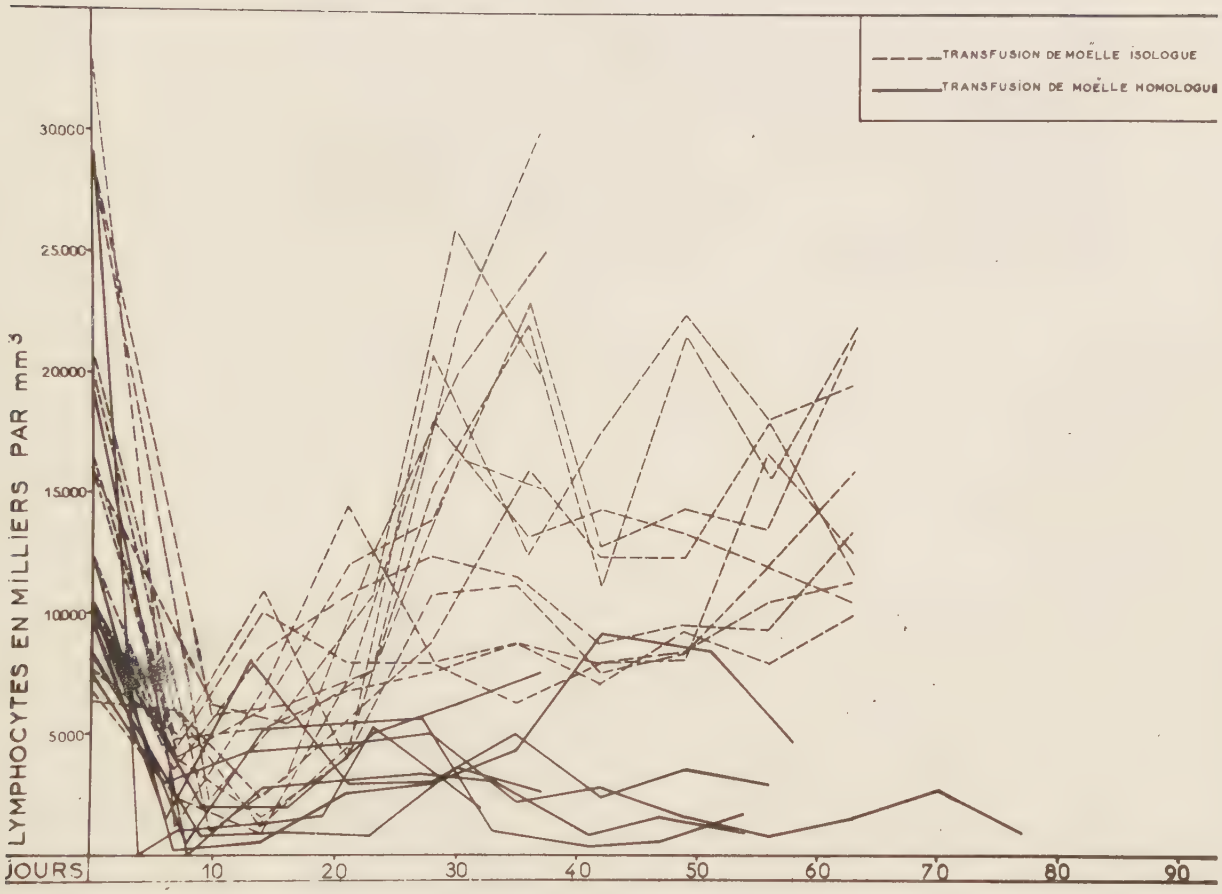


Fig. 1 - Lymphocytose sanguine chez des souris $C_{57}Bl_6$ irradiées in toto à la dose de 750 r et restaurées par de la moelle isologue ou par de la moelle DBA_2. Noter la lymphopénie chez des chimères allogéniques.

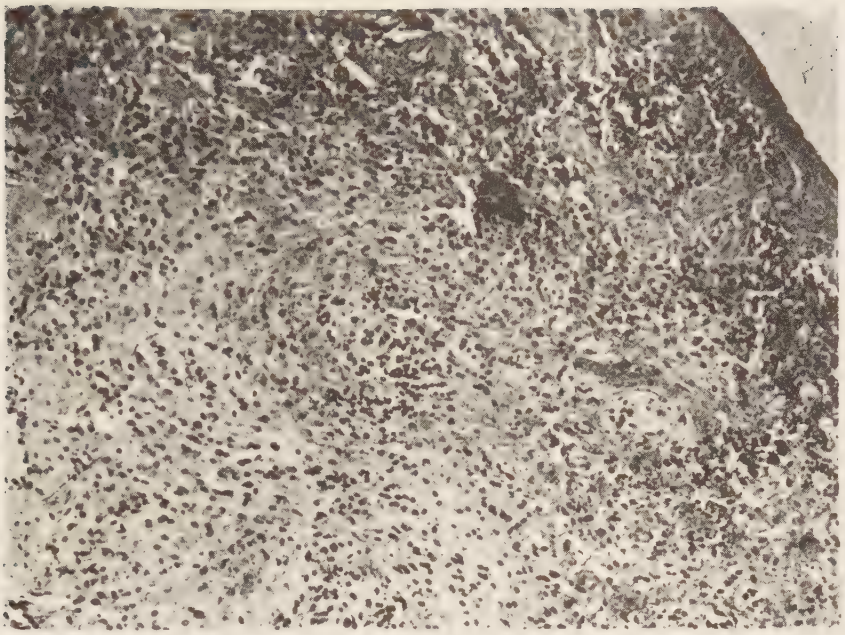


Fig. 2 - Aspect histologique de la rate d'une souris de la lignée AkR ayant subi une irradiation totale à la dose de 1 000 r suivie d'une transfusion de 10^7 cellules de moelle osseuse de donneurs C_3H, et morte 60 jours après. Noter l'aplasie lymphoïde.

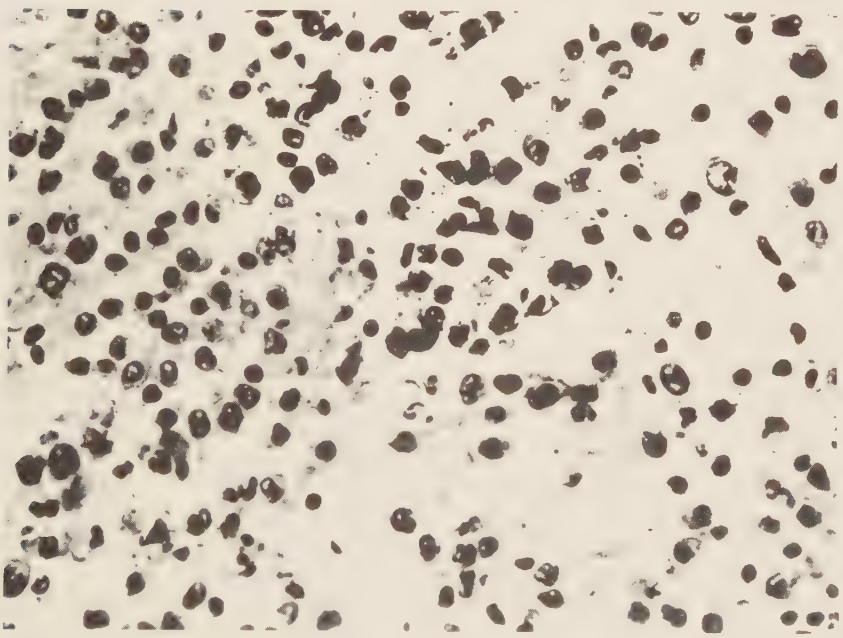


Fig. 3 - Aspect histologique de la rate d'une souris de la lignée AkR ayant subi une irradiation totale à la dose de 750 r suivie d'une transfusion de 10^7 cellules de moelle osseuse de donneurs $C_{57}B1_6$ et morte 80 jours après (vert de méthyl-pyronine). Noter l'augmentation des cellules pyroninophiles.

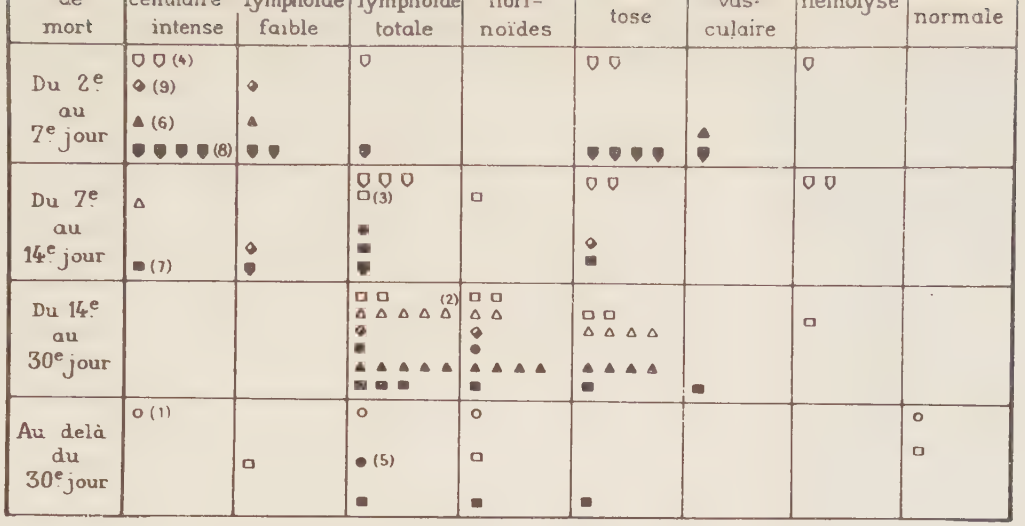


Fig. 5 - Injections de cellules médullaires et ganglionnaires de la lignée parentale $C_{57}B1_6$ à des F_1 ($C_{57}B1_6$ × DBA_2) irradiés.

Lésions histologiques de la rate.

(1) F_1 ($C_{57}B1_6$ × DBA_2) irradiés à la dose de 250 r et recevant 10^7 cellules médullaires et 10^7 cellules ganglionnaires $C_{57}B1_6$
(2) - - - 500 r - - - - -
(3) - - - 750 r - - - - -
(4) - - - 850 r - - - - -
(5) - - - 250 r - - - $2,5.10^7$ - -
(6) - - - 500 r - - - - -
(7) - - - 750 r - - - - -
(8) - - - 850 r - - - - -
(9) - - - 750 r - - - 10^7 -

Immunisées contre DBA_2 par parabiose.

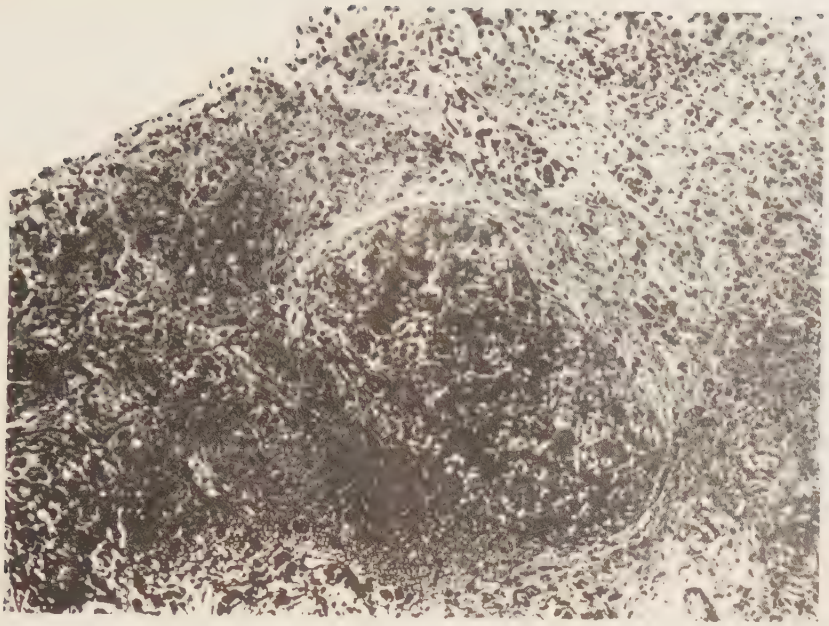


Fig. 4 - Aspect histologique de la rate d'une souris de la lignée AkR ayant subi une irradiation totale à la dose de 750 r suivie de transfusion de 10^7 cellules de moelle de donneurs de la lignée $C_{57}B1_6$ et morte 17 jours après (trichrome). Noter la nécrose fibronoïde de la pulpe blanche.

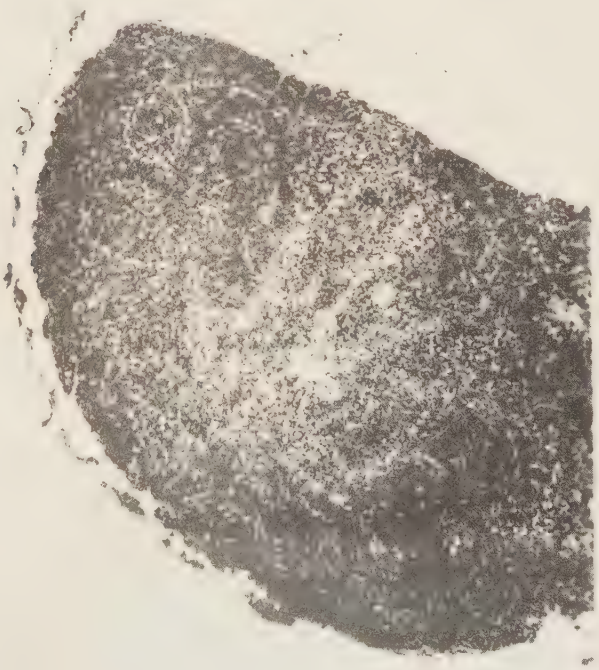
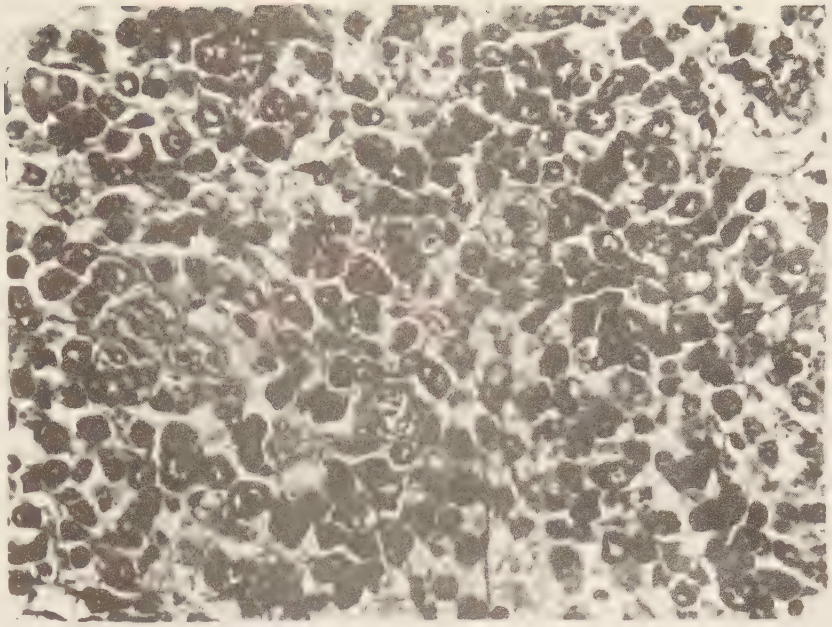


Fig. 6 - Souris hybride F_1 ($C_{57}B1_6$ × DBA_2) ayant subi une irradiation totale à la dose de 850 r suivie d'une transfusion de 10^7 cellules de moelle et de 10^7 cellules ganglionnaires de donneurs adultes $C_{57}B1_6$ et morte cinq jours après. Noter la prolifération lymphoïde dans la rate.



7 - Souris hybride F_1 ($C_{57}Bl_6$ × DBA_2) ayant subi une irradiation totale de 850 r suivie d'une transfusion de 10^7 cellules de moelle et de $2,5 \times 10^7$ cellules ganglionnaires de donneurs adultes ($C_{57}Bl_6$ × DBA_2) et morte sept jours après. Noter la prolifération lympho-plasmocytaire dans la rate.

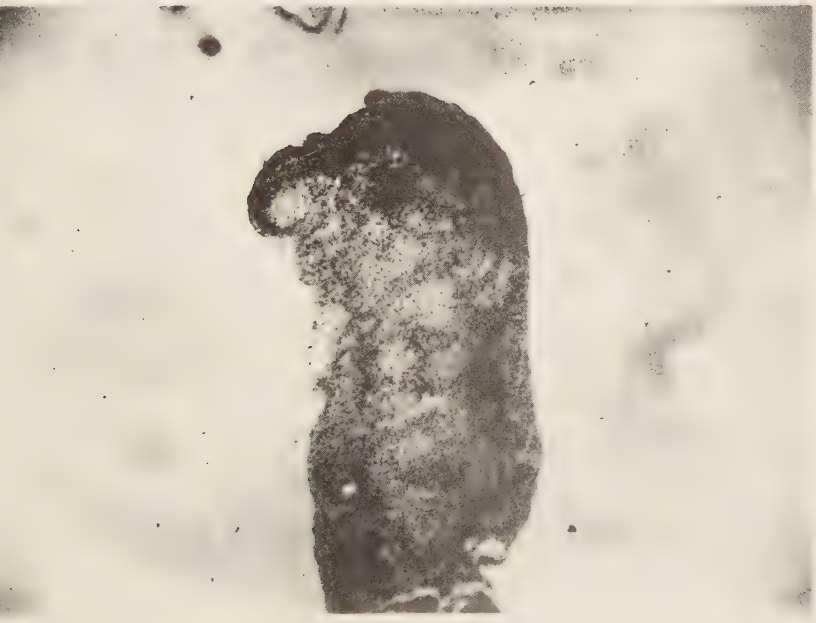
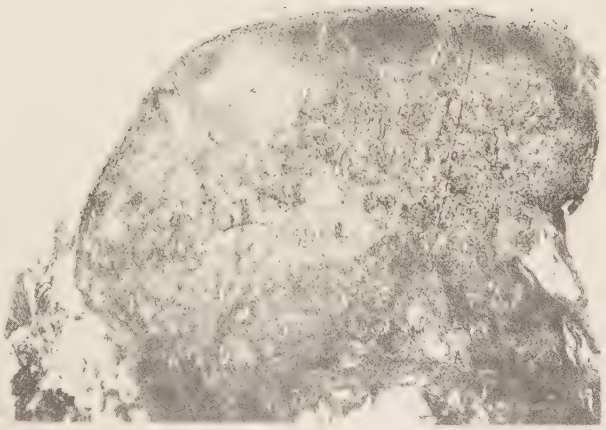


Fig. 8 - Souris hybride F_1 ($C_{57}Bl$ DBA_2) ayant subi une irradiation de 750 r suivie d'une transfusion de 10^7 cellules de moelle et de $2,5 \times 10^7$ cellules ganglionnaires de donneurs adultes $C_{57}Bl_6$ et morte seize jours après. Noter l'aplasie lymphoïde et la congestion des sinus dans la rate.

9 - Aspect histologique d'un ganglion prélevé, chez un enfant leucémique en rémission traité par irradiation totale à la dose de 875 rads et transfusion de moelle osseuse allogénique, 90 jours après l'irradiation. Noter l'aplasie lymphoïde.



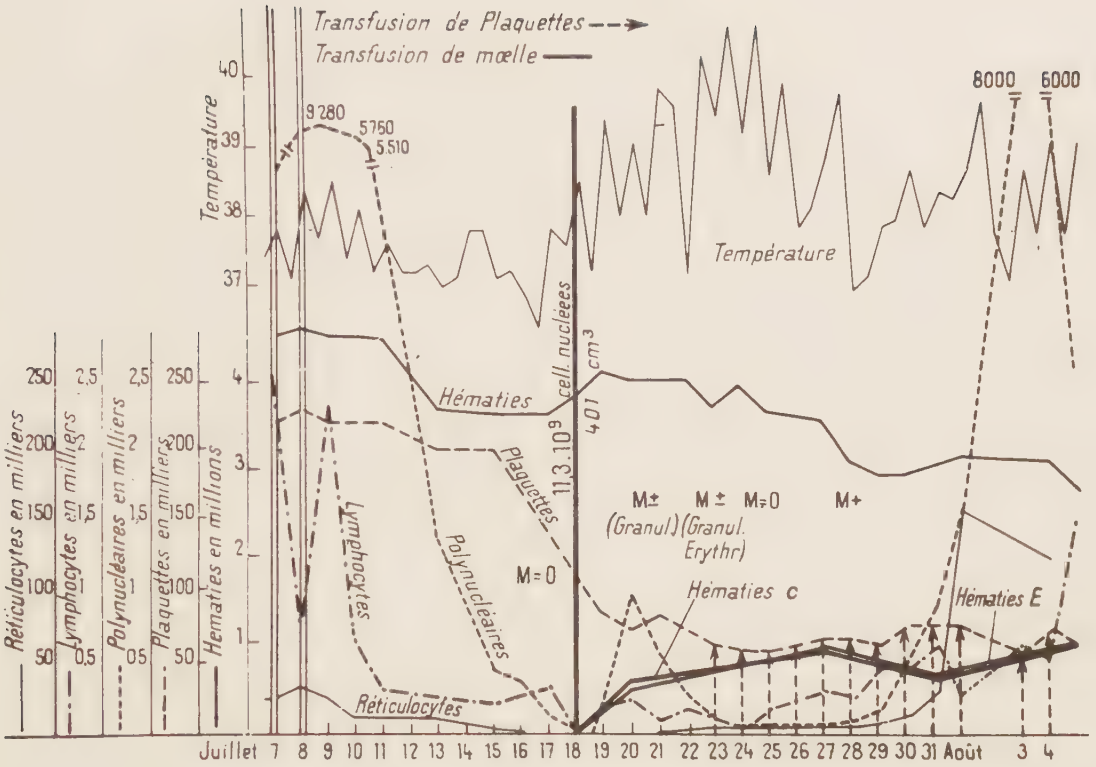


Fig. 10 - Eléments figurés du sang pendant les phases d'aplasie, de restauration et de syndrôme secondaire chez un enfant leucémique traité pendant une rémission par une irradiation totale de 950 rad suivie de transfusion de moelle de sa mère. La preuve de la greffe a été fournie par l'étude des appendices nucléaires liés au sexe, ses granulocytes. "M = O" signifie : absence de cellules myéloïdes sur les frottis de moelle ; "M = ± : quelques cellules. Noter le contraste : polynucléose-lymphopénie pendant le syndrôme secondaire.

RESUME ET CONCLUSIONS

Nous avons étudié la restauration du tissu lymphoïde des radiochimères allogéniques en expérimentation animale et en clinique humaine.

Notre étude expérimentale nous a permis de montrer que la différence fondamentale entre les radiochimères isogéniques et allogéniques, dont les restaurations myéloïdes sont équivalentes, était la bonne restauration lymphoïde des premières et l'aplasie lymphoïde terminale des secondes.

Nous avons précisé les caractères hématologiques et histologiques de l'évolution du tissu lymphoïde des radiochimères allogéniques et nous avons montré que c'était dans l'échec d'une restauration lymphoïde des radiochimères allogéniques que l'on devait chercher la raison des syndromes secondaires affectant ces chimères qui échappent au syndrome primaire des irradiés, grâce à leur bonne restauration myéloïde.

Notre étude physiopathologique nous a montré en effet que l'apparition de syndromes secondaires et l'échec de la restauration lymphoïde dépendent du même élément, l'introduction chez les sujets irradiés de cellules lymphoïdes immunologiquement compétentes allogéniques.

Nous nous sommes attachés à analyser les interactions dans l'évolution vers l'aplasie du tissu lymphoïde des radiochimères allogéniques des différents facteurs que sont l'irradiation, le tissu lymphoïde du receveur, le tissu lymphoïde du greffon. Nous avons pu mettre en évidence les points suivants : 1 - une irradiation totale à une dose létale par l'aplasie myéloïde immédiate qu'elle entraîne ne suffit pas à assurer de façon durable l'aplasie du tissu lymphoïde du sujet irradié

dans lequel persistent les cellules lymphoïdes natures peu sensibles aux effets de l'irradiation et porteuses de la mémoire immunologique ;

2 - l'action immunologique des cellules immunologiques du greffon contre son receveur complète et entretient l'effet aplasiant de l'irradiation sur le tissu lymphoïde autologue du receveur et entraîne la perte de sa mémoire immunologique qui joue un rôle essentiel dans les infections variées venant compliquer le syndrome secondaire de ces chimères ; cet effet aplasiant des cellules lymphoïdes du greffon sur celles du receveur doit jouer un grand rôle dans la durée de la tolérance du receveur vis-à-vis de son greffon myéloïde allogénique ;

3 - les cellules lymphoïdes allogéniques du greffon sont aptes à proliférer dans un premier temps chez le receveur ; elles sont détruites dans un deuxième temps, même en l'absence de réaction immunologique du receveur contre son greffon allogénique, probablement par une action lytique des antigènes d'histo-compatibilité du receveur sur les cellules lymphoïdes du greffon spécifiquement immunisés contre eux. Les clones de ces cellules sont probablement sélectionnés lors de la première phase de prolifération des cellules lymphoïdes du greffon, et le rôle de "la masse antigénique" représentée par le receveur vis-à-vis de son greffon peut jouer un rôle dans la destruction secondaire des cellules lymphoïdes de celui-ci.

Les observations cliniques que nous rapportons et qui ont trait à des sujets irradiés à des doses létales en l'absence de greffe hématopoïétique soit accidentellement, soit en vue d'essais de traitement de leucémies aiguës, montre que ces observations expérimentales s'appliquent en clinique humaine.

Ces observations montrent en effet :

1 - que les transfusions de moelle allogénique humaine assure une restauration myéloïde satisfaisante mais non une restauration lymphoïde ;

2 - que le syndrome secondaire peut être observé chez des radiochimères humaines et qu'il est, comme chez l'animal, lié à l'évolution du tissu lymphoïde de la radiochimère. En effet, le syndrome secondaire guérit lorsque s'observe une restauration autologue du tissu lymphoïde, ce qui entraîne la disparition du greffon myéloïde allogénique. Lorsque cette restauration lymphoïde autologue ne se fait pas, le syndrome secondaire peut évoluer vers la mort dans un tableau de grande aplasie lymphoïde qui n'a pas été retrouvé chez un sujet également irradié mais chez qui les tentatives de greffes hématopoïétiques allogéniques étaient restées sans succès.

Ces notions sur la restauration du tissu lymphoïde des radiochimères allogéniques doivent donc diriger les diverses indications thérapeutiques des greffes de moelle, qui peuvent être soit le traitement de sujets irradiés accidentellement, soit le traitement de leucémies aiguës, soit la préparation à une transplantation allogénique d'organe.

Vu, le Président de Thèse :

Pr. J. BERNARD

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr. L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALPEN (E.L.) et BAUM (S.J.) - Modification of X-radiation lethality by autologous marrow infusion in dogs. Blood, 1958, 13, 1168.

2 - ALPEN (E.L.) et BAUM (S.J.) - Autologous bone-marrow implantation after fast neutron irradiation of dogs. Radiation Res. 1959, 11, 383.

3 - BARNES (D.W.H.), ESNOUF (M.P.) et STOCKEN (L.A.) - Some experiments in favour of the cellular hypothesis for the spleen curative factor. p. 211 in Advances in Radiobiology. Publié par G.C. de Hevezy. 1 vol. Londres, 1957, Oliver et Boyd ed.

4 - BARNES (D.W.H) et LOUTIT (J.F.) - What is the recovery factor in the spleen ? Nucléonics, 1954, 12, 68.

5 - BARNES (D.W.H.) et LOUTIT (J.F.) - The radiation recevery factor : perservation by the Polge Smith-Parkes technique. J.Nat. Cancer Inst. 1955, 15, 901.

6 - BARNES (D.W.H.) et LOUTIT (J.F.) - Spleen protection : the cellular hypothesis. In Radio-Biology Symposium, Liège 1954, 1 vol. publié par Z.M. Bacq Londres 1955, Butterworth ed.

7 - BARNES (D.W.H.) et LOUTIT (J.F.) - Post irradiation treatment of mice and rats. P. 140, in Ionizing radiation and cell metabolism. Ciba Foundation Symposium, Londres 1956, Churchill ed.

8 - BEILBY (J.O.W.), CADE (L.S.), JELLIFE (A.M.), PARKIN (D.M.) et STEWART (J.W.) Prolonged survival of a bone marrow graft resulting in a blood-group chimera. Brit. Med. J. 1, 1960, p. 96.

9 - BEKKUM (Van, D.W.) - L'homo et l'hétérogreffe du système hématopoïétique. Pathol. Biologie. 1958, 13-14, 1084.

10 - BEKKUM (Van, D.W.) et Vos (O.) - Immumological aspects of homo and heterologous bone marrow transplantation in irradiated animals. J. Cell. Comp. Physiol. 1957, 50, 139.

11 - BEKKUM (Van, D.W.), VOS (O.) et WEYSEN (W.W.H.) - Home et hétérogreffes de tissus hématopoïetiques chez la souris. Rev. d'Hématol. 1956, 11, 477.

12 - BEKKUM (Van, D.W.), Vos (O.) et WEYSEN (W.W.H.) - The pathogenesis of the secondary disease after foredgn bone marrow transplantation in X irradiated mice. J. Nat. Cancer Inst. 1959, 23, 75.

13 - BERRIAN (J.H.) et BRENT (L.) - Cell bound antibodies in transplantation immunity. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1958, 73 (3), 654.

14 - BILLEN (D.) - Bone marrow tissue culture in the treatment of X irradiated mice. Analyse in Radiation Res. 1956, 5, 470.

15 - BILLEN (D.) - Recovery of lethally irradiated mice by treatment with bone marrow cells maintained "in vitro". Nature, 1957, 179, 574.

16 - BILLINGHAM (R.E.) - Recherches sur la réaction contre le receveur de cellules de tissu lymphoïde injectées. P. 183 in la Biologie des homogreffes, 1 vol., Paris 1958, C.N.R.S.

17 - BILLINGHAM (R.E.) et BRENT (L.) - A simple method for inducing tolerance of skin homografts in mice. Transplantation Bull. 1957, 4, 67.

18 - BOCHE (R.D.) et BISHOP (F.W.) - Studies on the effects of massive doses of X radiation on mortality in laboratory animals chapter 1, p. 3, Biological effects of external Radiation (Blain). National Nuclear Energy, Series VI, 2, Mc Graw-Hill, New-York, 1954.

19 - BOYSE (E.A.) - The fate of mouse cells transplanted into homologous and F1 hybrid hosts. Immumology, 1959, 2, 170.

20 - BRECHER (G.) et CRONKITE (E.P.) - Post-radiation parabiosis and survival in rats. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1951, 77, 292.

21 - BRENT (L.) - Tissue transplantation. P. 58 in Tools of Biological Rosearch, 1 vol. Oxford 1959, Blackwell ed.

22 - BURNET (F.M.) - The clonal selection theory of acquired immunity. Cambridge Unif. Press. Cambridge, Angleterre 1959.

23 - BURNET (F.M.) et FENNER (F.) - The production of antibodies, 1 vol. Melbourne, Mac Millan ed. 1959.

24 - COHEN (J.A.), VOS (O.) et BEKKUM (Van D.W.) - The present status of radiation protection by chemical and biological agents in mammals. P. 314 in Advances in Radiobiology : 2 vol. Edinburgh, 1957, Oliver et Boyd ed.

25 - COLE (L.J.) et ELLIS (M.E.). On the spleen bone marrow radiation recovery factor. Symposium de Radiobiologie, Liège, 1954, p. 141 in C.R., 1 vol. Londres 1955, Buttorworths ed.

26 - COLE (L.J.) et ELLIS (M.E.) - Delayod death in sublethally X-rayed F_1 hybrid mice injected with parental strain spleen colls. Science 1958, 128, 32.

27 - COLE (L.J.), FISHLER (M.C.) et BOND (V.P.) - Subcellular fractionation of mouse spleen radiation protection activity. Proc. Nat. Acad. Sc. 1953, 39, 759.

28 - COLE (L.J.), FISHLER (M.C.) et ELLIS (M.E.) - Studies on the nature of the radiation protection factor in mouse spleen. Radiology 1955, 64, 201.

29 - COLE (L.J.), FISHLER (M.C.), ELLIS (M.E.) et BOND (V.P.) - Protection of mice against X-irradiation by spleen homogonates administred after exposure. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1952, 80, 112.

30 - COLE (L.J.) et GERVER (R.M.) - Abrogation by injected mouse blood of protective effect of foreign bone marrox in lethally X-irradiated mice. Nature 1959, 184, 1815.

31 - COLE (L.J.), GARVER (R.M.) et ELLIS (M.E.) - Transfer of donor immumological reactivity to X-irradiated F_1 hybrid mice by injection of parental bone marrow. Analyse in Fed. Proc. 1958, 17, 28 et Am. J. Physiol. 1959, 196, 100.

32 - CONGDON (C.C.) - Recovery from radiation injury with special consideration of the use of bone marrow transplantation. P. 21 in Progress in Hematology, Vol. II, New-York, 1959, Grune and Stratton ed.

33 - CONGDON (C.C.) et DUDA (D.) - Prevention of bone marrow hetero-grafting in irradiated mice by isologous thymus. Radiation Res. Soc. Analyse in Radiation Res. 1959, 9, 438.

34 - CONGDON (C.C.), UPHOFF (D.) et LORENZ (E.) - Modification of acute irradiation injury in mice and guinea pigs by injection of bone marrow a histopathologic study. J. Nat. Cancer Inst. 1952, 13, 73.

35 - CRONKITE (E.P.) et BOND (V.P.) Effect of radiation on mammals. Am. Rev. Physiol. 1956, 18, 483.

36 - CRONKITE (E.P.) et BRECHER (G.) - Radioactivity. Effects of whole body irradiation. Ann. Rev. Med. 1952, 3, 193.

37 - CROUCH (R.G.) - Methode utilisant les leucocytes pour reconnaître la prise d'une greffe de moelle. Le Sang, 1959, 7, 767.

38 - DE BRUYN (P.P.H.) - Effect of X-rays on the lymphatic nodule, with reference to the dose and relative sensitivities of different species. Anat. Rec. 1948, 101. 373.

39 - DE COURSEY (E.) - Human pathologic anatomy of ionizing radiation effects of the atomic bomb explosion. Mil. Surgeon, 1948, 102, 427.

40 - DEMPSTER (W.J.), LENNOX (B.) et BOAG (J.W.) - Prolongation of survival of skin homotransplants in the rabbit by irradiation of the host. Brit. J. Exp. Path. 1950, 31, 670.

41 - DIXON (J.F.), TALMAGE (D.W.) et MAURER (P.M.) - Tadiosensitive and radioresistant phases in the antibody response. J. Immol., 1952, 68, 693.

42 - ELDRED (E.) et ELDRED (B.) - Effects of total body X-irradiation on the peripheral blood of the monkey. Blood, 1953, S, 262.

43 - ELLINGER (F.) - Lethal dose studies with X-rays. Radiology. 1945, 44, 125.

44 - FERREBEE (J.W.), BILLEN (D.), URSO (I.S.), LU (W.C.), THOMAS (E.D.) et CONGDON (C.C.) - Presservation of radiation recovery factor in frozen marrow. Blood, 1957, 12, 1096.

45 - FERREBEE (J.W.), LOCHTE (H.L.), JARETSKI (A.), SAHLER (O.D.) et THOMAS (S.D.) Seccessful marrow homografis in the dog after radiation. Surgery 1958, 43, 516.

46 - FERREBEE (J.W.) et THOMAS (E.D.) - Radiation injury and marrox replacement factors affecting survival of the host and the homograft. Ann. Intern. Med. 1958, 49, 287.

47 - FINERTY (J.C.), BINHAMMER (R.) et SCHNEIDER (M.) - Protection of irradiated rats by parabiosis. Texas Rep. Biol. Med. 1952, 10, 496.

48 - FISHLER (M.C.), COLE (L.J.), BOND (V.P.) et MILNE (W.L.) - Therapeutic effect of rat bone marrow injection in rats exposed to lethal whole body X-irradiation. An. J. Physiol. 1954, 177, 236.

49 - FORD (C.E.), HAMERTON (J.L.), BARNES (D.W.R.) et LOUTIT (J.F.) - Cytological identification of radiation chimaeras. Nature, 1956, 177, 452.

50 - GARVER (R.M.), SANTOS (G.W.) et COLE (L.J.) - Specific hemagglutinins in X-irradiated, bons marrow treated mice following differential immunisation of host and donor. J. Immunol. 1959, 83, 57.

51 - GERSHON-GONON (J.), HERMAL (M.B.) et GRIFFITH (J.C.). The value of amall load shields againet the injurious effect of total-body irradiation. Science, 1351, 114, 157.

52 - GORER (P.A.), Transplantèse. Annals N.Y. Acad. Sci. 1960, 87, 604.

53 - GORER (P.A.) et BOYSE (E.A.) - Pathologic changes in F_1 hybrid mice following transplantation of spleen cells from donors of the parental strains. Immumology, 1959, 2, 182.

54 - GRASSMAN (W.), HANNIS (K.) et KNEDEL (M.) - Uber ein varfahren zur elektrophoretischen Testimmung der Serumproteine auf Fictrior-Papier. Deutsche Med. Woch., 1951, 76, 333.

55 - HILFINGER (M.F.) et FERGUSON (J.H.) - Experimental transfusion of bone marrow emulsion into rabbits after total body irradiation. Analyse in Am. J. Pathol. 1951, 27, 675.

56 - HOLLCROFT (J.) et CONGION (C.C.) - Bone marrow protection of guinea pigs after termination of chronic irradiation. Radiation Res. Soc. 1959. Analyse in Radiation Res. 1959, 9, 446.

57 - HOLLINGUWORTH (J.W.) - Compatibility factors influencing the acceptance of rat bone marrow graft by the irradiated mouse. Yale J. Biol. & Med. 1958, 31, 157.

58 - HOLLINGSWORTH (J.W.) - Immunologic machanisms in beavily irradiated mice treated with bons marrow. Blood, 1959, 14, 548.

59 - JACOBSON (L.O.) - Evidence for a humoral factor (or factors) concerned in recovery from radiation injury : a review. Cancer Res. 1952, 12, 315.

60 - JACOBSON (L.O.), MARKS (E.K.) et GASTON (E.O.) - Observations on the effect of spleen-shielding and the injection of cell suspensions on survival following irradiation, P. 122 in Radiobiology Symposium. Liège 1954. 1 vol. publié par Z.M. Bacq, Londres 1955, Butterworths ed.

61 - JACOBSON (L.O.), MARKS (E.K.), ROBSON (M.J.), GASTON (E.L.) et ZIRKLE (R.E.)- The effect of spleen protection on mortality following X-irradiation J. Lab. Clin. Med. 1949, 34, 1538.

62 - JACOBSON (L.O.), SIMMONS (E.L.), GASTON (E.C.), ROBSON (M.J.) et ELDREDGE (J.H.) - Further studies on recovery from radiation injury. J. Lab. Clin. Med. 1951, 37, C83.

63 - JACOBSON (L.O.), SIMMONS (E.L.), MARKS (E.K.) et ELDREDGE (J.H.) - Recovery from radiation injury. Science 1951, 113, 510.

64 - JACQUEZ (J.A.) et KARNOFSKY (D.A.) - The toxicity and pathological effects of Roentgen rays in the chicken. Am. J. Roentgenol. Radium Terapy. 1950, 64, 289.

65 - KAPLAN (H.S.), ROSSTON (B.H.) et SKAHEN (R.) - Studies on a wasting disease inducad in hybrid mice injected with parental strain lymphoid. cells. Analyse in Clinical Res. 1959, 7, 121.

66 - LANGHAM (W.H.) - Effects of massive, rapid doses of radiation on mammals. Radiation Research, 1954, 1, 502.

67 - LEDERBERG (J.),- Discussion, p. 158-161 in "cellular aspects of immunity" Ciba Foundation Symposium, J. et A. Churchill, ed. London, 1960.

68 - LINDSLEY (D.L.), ODELL (T.T.) et TAUSCHE (F.G.) - Implantation of functional erythropoietic elements following total-body irradiation. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1955, 90, 512.

69 - LOCHTE (M.L.), FERREBEE (J.W.) et THOMAS (E.D.) - In vitro studies on the preservation of marrow cells in glycerol at low temperatures. J. Lab. Clin. Med. 1959, 53, 117.

70 - LORENZ (E.K.) et CONGDON (C.C.) - Modification of acute and chronic irradiation injury in experimental animals by injection of bone marrow and tissues originating from hematopoietic organs. p. 192 in Proc. 4th Cong. Intern. Hematol., 1954, 1 vol. New-York, Grune et Stratton ed.

71 - LORENZ (E.K.), CONGDON (C.C.) et UPHOFF (D.) - Modification of acute irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injection. Radiobiology, 1952, 58, 863.

72 - LORENZ (E.K.), UPHOFF (D.), REID (T.R.) et SHELTON (E.) - Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. J. Nat. Cancer Inst. 1951, 12, 197.

73 - LOUTIT (J.F.) - Recovery from the lethal effects of radiation. Lectures on the scientific basis of Medicine. V. 439, 1955-56.

74 - MAIN (J.M.) et OREHN (R.T.) - Successful skin homografts after the administration of high dosage X radiation and homologous bone marrow. J. Nat. Cancer Inst. 1955, 15, 1023.

75 - MAKINODAN (T.) - Circulating rat cells in lethally irradiated mice protected with rat bone marrow. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1956, 92, 174.

76 - MAKINODAN (T.) et FRIEDBERG (R.H.) - Temporal relation between secondary antigen injection and X irradiation on antibody research. Abstract from Internat. Congress of Radiation Research, 1958, in Rad. Research 1958, 9, 148.

77 - MAKINODAN (T.) et GENGOZIAN (N.G.) - Primary antibody response to a closely related heterologous antigen after varying doses of X-radiation and its significance to related biologic phenomena. J. Immunol. 1958. 81, 513.

78 - MAKINODAN (T.), GENGOZIAN (N.) et CONGDON (C.C.) - Agglutinin production in normal, sublethally irradiated, and lethally irradiated mice treated with mouse bone marrow. J. Immunol. 1956, 77, 250.

79 - MANNICK (J.A.), LOCHTE (H.L.Jr.), ASHLEY (C.A.), THOMAS (E.D.) et FERREBEE (J.W.) - Autografts of bone marrow in dogs after lethal total body radiation. Blood, 1960, 15, 255.

80 - MATHE (G.) - Transfusion et greffe de moelle osseuse homologue chez l'homme. 1er Symp. Chimiotherapie, Genève sept. 1959. Publié in Médecine et Hygiène 1959, 17, 491. Et in Antibiotica, 1 vol. Genève 1960, Kargen éd.

81 - MATHE (G.) et AMIEL (J.L.) - Aspects histologiques des lésions induites dans les organes hématopoïétiques par l'injection à des hybrides F1 irradiés de cellules ganglionnaires d'une des lignées parentérales. Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 1960, 5, 20.

82 - MATHE (G.), AMIEL (J.L.) et TRAN BA LOC - Injections et greffes de cellules médullaires de souris DBA_2 adultes à des souris C_{57} Bl_6 à la naissance. Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 1959, 4, 475.

83 - MATHE (G.), AMIEL (J.L.), TRAN BA LOC et BERNARD (J.) - Maladie homologue après greffe de cellules hématopoïétiques de donneurs adultes. Journée Et. Clin. Biol. mai 1959. Analyse in Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 1959, 4, 506.

84 - MATHE (G.) et BERNARD (J.) - Essai de traitement de la leucémie greffée 1210 par l'irradiation X suivie de greffe de cellules hématopoïétiques normales (isologues ou homologues, myéloïdes ou lymphoïdes, adultes ou embryonnaires). Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 1959, 4, 442.

85 - MATHE (G.) et BERNARD (J.) - La sensibilité des cellules sanguines aux radiations (journée des Anatomo-pathologistes de langue française Paris, mai 1959,) Masson et Cie, éd. (sous presse).

86 - MATHE (G.), BERNARD (J.), SCHWARZENBERG (L.), LARRIEU (M.J.), LALANNE (Cl.), DUTREIX (A.), DENOIX (P.), SURMONT (J.), SCHWARZMANN (V.) et CECARA (B.) - Essai de traitement de sujets atteints de leucémie aigue en rémission par l'irradiation totale suivie de transfusion de moelle osseuse homologue. Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 1959, 4, 675.

87 - MATHE (G.), BERNARD (J.), VRIES (de, M.J.), SCHWARZENBERG (L.), LARRIEU (M.J.), LALANNE (Cl.), DUTREIX (A.), AMIEL (J.L.) et SURMONT (J.) - Nouveaux essais de greffe de moelle osseuse homologue après irradiation totale chez des enfants atteints de leucémie aigue en rémission. Le problème du syndrome secondaire chez l'Homme. Rev. Hématol. 1960. En préparation.

88 - MATHE (G.), JAMMET (H.), PENDIC (B.), SCHWARZENBERG (L.), DUPLAN (J.F.) MAUPIN (B.), LATARJET (R.), LARRIEU (M.J.), KALIC (D.) et DJUKIC (Z.) - Transfusions et greffes de moelle osseuse homologue chez des humains irradiés à haute dose accidentellement. Rev. Fr. ET. Clin. Biol. 1959, 4, 226.

89 - MATHE (G.) et KLINE (D.L.) - Valeur de la formule leucocytaire. Comparaison des résultats obtenus par la numération différentielle directe en cellule et par la lecture d'un frottis. Rev. Hématol. 1960, 15, 352.

90 - MATHE (G.), PAYS (M.), BOURDON (R.) et MAROTEAUX (P.) - Effets comparés sur les gamma-globulines sériques de doses subléthales et léthales d'irradiation X. Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 1959, 4, 272.

91 - MAXWELL (R.E.) et WESTON (J.K.) - Amélioration of myleran-induced bone marrow damage in rats with homologous marrow injections. Analyse in Fed. Proc. 1956, 15, 457.

92 - MERRIL (J.P.) - Transplantation of normal tissues. Physiol. Rev. 1959, 39, 860.

93 - MERWIN (R.M.) - Repopulation of hematopoietic tissues of X-irradiated mice by cells from leukemoid blood. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1959 101, 9.

94 - MILLER (C.L.) - Recovery from irradiation following the administration of culturad tissues. Nature, 1956, 178, 142.

95 - MIRAND (E.A.) - The differential rapidity at which various types of bone marrow transplantation became functional in irradiated mice. Radiation Res. Soc. 1959. Analyse in Radiation Res. 1959, 9, 456.

96 - MITCHISON (N.A.) - Blood transfusion if fowl : an exemple of immunological tolerance raquiring the peristance of antigen. p. 239 in Biological Problems of grafting. A symposium. Ed. Albert et Medawar P.B. Oxford, Blackwell, 1959.

97 - NOSSAL (G.J.V.) et LEDERBERG (J.) - Antibody production by single cells. NATURE, 1958, 181, 1419.

98 - NOWELL (P.C.) et COLE (L.J.) - Pathologie changes in old non-irradiated F_1 hybrid mice injected with parental - strain spleen cells. Transplantation Bull. 1959, 6, 435.

99 - NOWELL (P.C.), COLE (L.J.), HABERMEYER (J.G.) et ROAN (P.L.) - Growth and continued function of rat marrow cells in X-radiated mice. Cancer Res. 1956, 16, 258.

100 - ODELL (T.T.Jr.) et CALDWELL (B.C.) - Influence of dose of total-body radiation on successful transplantation of homologous bone marrow in rats. Analyse in Fed. Proc. 1957, 16, 96.

101 - ODELL (T.T.Jr.) et CALDWELL (B.C.) - Transplantation of homologous erythropoietic elements in rats after sublethal doses of X-radiation. J. Nat. Cancer Inst. 1958, 20, 851.

102 - ODELL (T.T.Jr.) et CALDWELL (B.C.) - Comparative effects of bone marrow transplantation in irradiated and myleran-treated rat. Analyse in Radiation Res. 1958, 9, 164.

103 - ODELL (T.T.Jr.), TAUSCHE (F.G.), IDNDSLEY (D.L.) et OWEN (R.D.) - The homotransplantation of functional erythropoietic elements in the rat following total body irradiation. Am. N.Y. Acad. Sciences, 1957, 64, 811.

104 - OWEN (R.D.) - Erythrocyte antigens as markers for repopulation by homologous erythropoietic tissues in irradiated mice. Analyse in Radiation Res. 1958, 9, 164.

105 - PETTIT (A.) - Procédé simple pour prélever du sang chez les petits rongeurs. C.R. Soc. Biol. 1913, 1, 11.

106 - POPP (R.A.) et COSGROVE (G.E.) - Solubility of hemoglobin as a red cell markeur. Radiation Res. Soc. 1959. Analyse in Radiation Res. 1959, 9, 460.

107 - POPP (R.A.) et COSGROVE (G.E.) - Solubility of hemoglobin as a red cell markeur in irradiated mouse chimeras. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1959, 101, 754.

108 - POPP (R.A.), COSGROVE (G.E.) et OWEN (R.D.) - Genetic differences in hemoglobin as markers for bone marrow transplantation in mice. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1958, 99, 692.

109 - POPP (R.A.) et SMITH (L.H.) - Electrophoresis of proteins of irradiated mouse chimeras. Fed. Proc. 1958, 17, 454, et J. Nat. Cancer Inst. 1959, 23, 395.

110 - PORTER (K.A.) - Use of sex difference in morphology of polymorphonuclear leucocytes to indicate survival of marrow homotranplants. Transplantation Bull. 1957. 4, 129.

111 - PORTER (K.A.) - Effect of homologous bone marrow injections in X-irradiated rabbits. Brit. J. Exper. Pathol. 1957, 38, 401.

112 - PORTER (K.A.) et COUCH (N.P.) - Marrow treatment of irradiated dogs. Brit. J. exp. Path. 1959, 40, 52.

113 - PORTER (K.A.), MOSELEY (R.) et MURRAY (J.E.) - Studies on bone marrow homotransplantation in X-irradiated rabbits. Ann. N.Y. Acad. Sciences 1958, 73, 819.

114 - PORTER (K.A.) et MURRAY (J.E.) - Long term study of X-irradiated rabbits with bone marrow homotransplants. J. Nat. Cancer Inst. 1958, 20, 189.

115 - PORTER (K.A.) et MURRAY (J.E.) - Successufl homotransplantation of rabbit bone marrow after preservation in glycerol at-70° C. Cancer Res. 1958, 18, 117.

116 - QUASTLER (H.) - Studies on roentgen death in mice I survival time and dosage. Amer. J. Roentganol. 1945, 54, 457.

117 - QUASTLER (H.), LANZL (E.F.), KELLER (M.E.) et OSBORNE (J.W.) - Acute intestinal radiation death. Am. J. Physiol. 1951, 164, 546.

118 - REINHARD (M.C.), MIRAND (B.A.), GOLTZ (H.L.) et HOFFMAN (J.G.) - Mouse-stain differences in response to radiation. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1954, 85, 367.

119 - ROSA (J.), SCHAPIRA (G.), DREYFUS (J.C.), de GROUCHY (J.), MATHE (G.) et BERNARD (J.) - The different heterogeneities of mouse hemoglobin, according to strains (study by starch gel electrophoresis). Nature 1958, 182, 1947.

120 - SCHWARTZ (E.E.), UPTON (A.C.) et CONGDON (C.C.) - A fatal reaction caused by implantation of adult parental spleen tissue in irradiated F_1 mice. Proc. Soc. Exper. Biol. 1957, 96, 797.

121 - SCHWARTZ (I.R.), REPPLINGER (E.F.), CONGDON (C.C.) et TOCANTINS (L.M.) - Transplantation of bone marrow efter preservation et-70° C. J. Appl. Physiol. 1957, 11, 22.

122 - SHAW (D.H.) et VERMUND (H.) - Modification of irradiation effects in the pigeon, columbia livia. I. Effects of homologous and heterologous bone marrow transplants. Nat. Acad. Sciences, 1959, 45, 23.

123 - SILVERMAN (M.S.) et CHIN (P.H.) - The effect of whole body X-irradiation of mice on immity to tetamus toxoid. II. The delayed immune response to injections of tetanus toxoid. J. Immunol. 1956, 77, 266.

124 - SIMONSEN (M.) - The impact on the developing enbryo and newborn animal of adult homologus cells. Acta Path. Microb. S candin. 1957, 40, 480.

125 - SIMONSEN (M.), ENGELBRETH-HOLM (J.), JENSEN (E.) et POULSEN (H.) - A study of the graft versus host reaction in transplantation to embryos, F_1 hybrids, and irrasiated animals. Ann. N.Y. Acad. Sc. 1958, 73, 834.

126 - SNELL (G.D.) - The genetic of transplantation. J. Nat. Cancer Inst. 1953 14, 691.

127 - STECHER (G.) et SULLIVAN (R.D.) - Recherches experimentales sur les greffes de meolle isologue et homologue chez le chien irradié à dose léthales et supraléthales. Le Sang, 1959, 7, 782.

128 - STIFFEL (C.), HALPERN (B.N.), MOUTON (B.), BIOZZI (G.) et MATHE (G.) - Effets comparés des doses infraléthales d'irradiation X sur l'activité phagocytaire du système réticulo-endothélial chez la souris. Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 1959, 4, 164.

129 - TALBOT (J.M.) et PINSON (B.A.) - The experimental use of bone marrow in acute radiation injury. Mil. Surgeon, 1951, 108, 412.

130 - TALBOT (T.R.) et ELSON (L.A.) - Protection of August rats against lethal doses of dimethyl homologens of myloran by isologous bone marrow. Nature, 1958, 181, 684.

131 - TERASAKI (P.I.), CANNON (J.A.) et LONGMINE (W.P.Jr.) - Mortality of chich embryos upon injection of homologus adult cells. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1959, 100, 639.

132 - THOMAS (E.D.), LOCHTE (H.L.), JARETZKI (A.), ASHLEY (C.A.) et SCHLER (O.D.) Homografts of bone marrow in dogs after lethal total-body radiation. Analyse in J. Clin. Investig. 1958, 37, 935.

133 - THOMPSON (J.F.) - Vertebrate radiobiology (lethal action and associated effects). Ann. Rev. Nuclear Science, 1954, 4, 377.

134 - TILL (J.E.), Mc Culloch (E.A.) et HALL (A.E.D.) - The radiation sensitivity of mouse bone marrow cells. Analyse in Radiation Res. 1959, 11.

135 - TRAN BA LOC, MATHE (G.) et BERNARD (J.) - Essais de protection par les cellules hématopoïétiques isologues ou homologues contre la toxicité de la méthylbis-chloréthylamine chez la souris. Rev. Fr. Et. Clin. Biol, 1958. 3, 461.

136 - TRENTIN (J.J.) - Mortality and skin transplantability in X-irradiated mice recciving isologous, homologous or heterologous bone marrow. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1956, 92, 688.

137 - TRENTIN (J.J.) - Effect of X-ray dose on mortaly and skin transplantability in mice receiving F_1 hybrid marrow. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1956, 93, 98.

138 - TRENTIN (J.J.) - An entity resembling homologous disease induced by transplantation of lymphoid tissue in unirradisted mice. Fed. Proc. 1958, 17, 551.

139 - TULLIS (J.L.), CHAMBERS (F.W.Jr.), MORGAN (T.E.) et ZELLER (J.H.) - Mortality in survie and dose distribution studies in phantoms exposed to supervoltage roentgen radiation. Am. J. Roentgenol. 1952, 67, 620.

140 - UPHOFF (D.E.) - Genetic factors influencing irradiation protection by bone marrow : 1) the F_1 hybrid effect. J. Nat. Cancer Inst. 1957 19, 123.

141 - UPHOFF (D.E.) - Discussion de la communication de Dealy (J.B.Jr.), DAMMIN (G.J.), MURRAY (J.E.) et MERRILL (J.P.) - Total body irradiation in man tissue patterns observed in attempts to increase the receptivity of renal homografs. p. 582 in Annals N.Y. Acad. Sci. 1960, 87.

142 - UPHOFF (D.E.) et LAW (L.W.) - A study of malignant lymphomaz arising in radiation induced chimeras. Analyse in Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 1958, 2, 353.

143 - UPHOFF (D.E.) et LAW (L.W.) - Genetic factors influencing irradiation protection by bone marrow. I. The histocompatibility - 2 (H-2) Locus. J. Nat. Cancer Inst. 1958, 20, 617.

144 - URSO (I.S.), CONGDON (C.C.) - Short term preservation of mouse bone marrow at refrigeration and warn temperature for irradiation experiments. J. Applied Physiol. 1957, 10, 314.

145 - URSO (I.S.), GENGOZIAN (N.) et CONGDON (C.C.) - Thymus specificity of lethally irradiated mice treated with rat bone marrow. Analyse in Radiation Res. 1957, 7, 457.

146 - VAN DER SCHUEREN (G.) - Experimental approaches to the biologic action of ultraviolet rays. Acta Radiologica, 1955, 43, 493.

147 - VOS (O.), DAVIDS (J.A.G.), WEYZEN (W.H.) et BEKKUM (Van, D.W.) - Evidence for the cellular hypothesis in radiation protection by bone marrow cells. Acta Physiol. Pharmacol. Neerl. 1956, 4, 482.

148 - VOS (O.), VRIES (de M.J.), COLLENTEUR (J.C.) et BEKKUM (Van, D.W.) - Transplantation of homologous and heterologous lymphoid cells in X-irradiated and non irradiated mice. J. Nat. Cancer Inst. 1959, 23, 53.

149 - VRIES (de, M.J.) et VOS (O.) - Treatment of mouse lymphosarcema by total body irradiation and by injection of bone marrow and lymph mode cells. J. Nat. Cancer Inst. 1958, 21, 1117.

150 - WEAVER (J.M.) - Destruction of Tumor cells "in vitro" by lymphocytes from immunized homologous mice. Proc. A.A.C.R. 1957, 2, 258.

151 - WELLING (W.) et BELDAM (Van, D.W.) - Different types of hasmoglobin in tow strains of mice. Nature, 1958, 182, 946.

152 - WELLING (W.), VOS (O.), WEYSON (W.W.H.) et BEKKUM (Van, D.W.) - Identification and follow-up of homologous and heterologous bons marrow transplants in radiation chimeras. Radiation Biology, 1959, 1, 143.

153 - WESTON (J.K.), MAXWELL (R.E.), LEE (M.), FINSEL (J.) et FISKEN (R.A.) - Curative effect of rat bone marrow transfusions in aplastic (severe hypoplastic) anemia in rats induced by myleran : radiomimetic cheminal. Analyse in Fed. Proc., 1957, 16, 377.

154 - WILLIAMS (W.L.), STONER (R.D.) et HALE (W.M.) - A correlation of early radiation changes in lymphatic tissues with antitoxin-producing ability. Yale J. Biol. Med. 1956, 28, 615.

-:-:-:-:-:-:-

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-90